

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 98

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

MANIFESTATIONS POST-ARSÉNOBENZOLIQUES

IMPUTABLES AU BIOTROPISME DE MILIAN

(Manifestations infectieuses ou autres qui surviennent
au cours de traitements par le 914 en injection veineuse).



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 janvier 1930

PAR

Georges-Marceau DEBAILLE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à SAINT-ANDRÉ-LES-VERGERS (Aube), le 9 avril 1904.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président
		DUPÉRIÉ, professeur	{ Juges.
		MURATET, agrégé	
		DAMADE, agrégé	



BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930 — N° 98

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

MANIFESTATIONS POST-ARSÉNOBENZOLIQUES

IMPUTABLES AU BIOTROPISME DE MILIAN

(Manifestations infectieuses ou autres qui surviennent
au cours de traitements par le 914 en injection veineuse).



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 janvier 1930

PAR

Georges-Marceau DEBAILLE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à SAINT-ANDRÉ-LES-VERGERS (Aube), le 9 avril 1904.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		MURATET, agrégé	
		DAMADE, agrégé	



BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH,
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	VERGER	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET	Médecine expérimentale	MAURIAC.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DENIGÈS.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Physiologie	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie), MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
Histologie	LACOSTE.	id.	JEANNENEY.
Anatomie pathologique	MURATET.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale	GREYX.	Obstétrique	PERY.
id.	N.	id.	N.
id.	AUBERTIN.	Ophthalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	PIÉCHAUD.	Pharmacie	GOLSE.
Maladies mentales	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Puériculture	N.
Médecine opératoire	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.	N.
Accouchements	PERY.	Pharmacie chimique	GOLSE.
Ophtalmologie	CABANNES.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE — A MON PERE

Gage de ma profonde vénération et faible
témoignage de ma reconnaissance.

A MON FRERE

En témoignage de notre mutuelle affection.

A MA FIANCEE

Avec toute ma tendresse.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BRUGÈRE

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Décoré de la Croix de guerre.*

En reconnaissance de sa bienveillance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET

*Sous-directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales.
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. SIGALAS

*Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Directeur de l'Institut d'Education physique,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et de microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine et de la Société de Biologie,
Médecin-chef du Service de l'Hôpital d'Isolément,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Recevez ici nos remerciements, vous qui nous avez réservé le plus bienveillant accueil dans votre service, où nous avons puisé quelques observations nécessaires à notre travail.

Votre indulgence nous a toujours touché, et nous ne voudrions pas manquer au plus clair de nos devoirs sans rappeler tout ce que votre enseignement clinique a de valeur.

Veuillez bien accepter notre modeste hommage et toute notre reconnaissance pour nous avoir inspiré notre thèse et avoir consenti à nous faire l'honneur de la présider.

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études médicales, il nous est bien doux d'adresser à tous ceux qui nous y ont conduit l'expression de notre reconnaissante gratitude.

Nous remercions nos maîtres de l'Ecole annexe de médecine navale de Toulon et ceux de l'Ecole principale du Service de santé de la marine et des troupes coloniales de Bordeaux qui nous ont encouragé, guidé et conseillé jusqu'à la fin de nos études.

Nous adressons nos sincères remerciements et apportons notre entière reconnaissance à M. le Professeur Sabrazès, qui sut nous instruire tout en gardant nous ne savons quoi d'attrayant et de bienveillant qui fait de lui un professeur estimé, respecté et affectionné. Il nous a donné le sujet de cette thèse, qui a été faite sous sa direction.

Nous ne saurons jamais remercier suffisamment le Professeur agrégé Joulia, dont la gentillesse et la bienveillance nous ont permis de mener à bonne fin notre étude sur les accidents biotropiques causés par les arsénobenzènes. Qu'il trouve ici l'expression de notre plus grande reconnaissance.

Nous adressons également nos remerciements à M. le Professeur Petges et à son chef de clinique le Docteur Lecoulant pour les indications éclairées qu'ils apportèrent à notre travail.

Nous ne saurions clore ces lignes de reconnaissance sans y joindre les noms de MM. les Médecins-majors Dircks-Dilly et Chabardès, dont l'aide nous fut un auxiliaire précieux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

MANIFESTATIONS POST-ARSENOBENZOLIQUES

IMPUTABLES AU BIOTROPISME DE MILIAN

(Manifestations infectieuses ou autres qui surviennent
au cours de traitement par le 914 en injection veineuse).

INTRODUCTION

Il n'existe pas actuellement de médecin pratiquant, en contact chaque jour avec de nombreux malades, qui ne se trouve à un moment donné en présence d'un syphilitique qu'il lui faut soigner. Tout médecin, en face d'une syphilis, pense à l'emploi des arsénobenzènes. Ne constituent-ils pas, de nos jours, des agents médicamenteux d'un emploi pratique, connu, sûr, susceptibles de faire disparaître au plus vite des lésions éminemment contagieuses. Grâce à eux, le médecin attaquera avec la plus grande vigueur l'infection syphilitique; mais une restriction se présentera aussitôt à son esprit, une objection s'élèvera en lui avec une force de plus en plus grande : la possibilité d'accidents. Ne vaudra-t-il pas mieux se débarrasser de cette crainte, soit en envoyant le malade à un confrère spécialisé, soit, et c'est bien tentant, en utilisant encore le mercure, ce remède, bien lent, mais qui

tranquillisera le médecin. Bien entendu le traitement en sera plus long, mais certains accidents seront peut-être ainsi évités.

Il arrivera aussi qu'un médecin prescrivant et faisant chez un malade une série d'injections intraveineuses de novarsénobenzol voie, à un moment donné, peu de temps après le début du traitement, son client présenter des troubles divers, ictère, éruptions. Le médicament est alors vite mis en cause, c'est lui qui est responsable, il faut le supprimer au plus tôt, et le remplacer par du bismuth ou du mercure.

Il semble actuellement qu'une question se pose vis-à-vis de ces accidents. Sont-ce bien des accidents d'intoxication médicamenteuse, ou n'avons-nous pas affaire à des accidents syphilitiques qui rétrocéderaient si la médication antispécifique était continuée avec persévérance? N'y a-t-il pas non plus à ces accidents dus aux arsénobenzènes une cause explicable par un microbisme latent réveillé par l'excitation arsenicale? Ne nous trouvons-nous pas en présence de phénomènes de biotropisme, comme certains faits mieux étudiés actuellement tendent à nous le faire croire?

Quels sont donc les accidents post-arsénobenzoliques que nous pouvons rencontrer?

En premier lieu se présentent *les accidents locaux*. Ils ne nous intéressent guère, ils sont dus à une faute de l'injection intraveineuse, à une infection locale provoquée par une stérilisation insuffisante de l'aiguille ou de la peau. Ce sont des douleurs locales, extrêmement cuisantes, dont se plaint le malade quand quelques gouttes de la solution de novar sont poussées en dehors de la veine dans le tissu cellulaire sous-cutané; nous voyons alors se produire un gonflement œdémateux de la région, avec, dans quelques cas, une eschare plus ou moins étendue; ce peuvent être aussi de légères périphlébites, voire même des phlébites et très rarement des thromboses, des embolies.

Viennent ensuite les complications immédiates, sur lesquelles nous passerons; nous rencontrons là des accès de toux quinteuse ou des étouffements, de l'angoisse cardiaque avec palpi-

tations, des douleurs de céphalée occipitale, de la congestion faciale et oculaire, le goût spécial, l'odeur d'ail et d'éther, perçus à la fin de l'injection, et, l'accident le plus fâcheux, la crise nitritoïde, si semblable aux accidents provoqués par l'inhalation de nitrite d'amyle. Mais cette crise nitritoïde qui peut s'accompagner d'apoplexie séreuse, de troubles cardiaques avec modifications du pouls, de fièvre, et de céphalée persistante, et parfois de mort, ne représente qu'un accident immédiat de choc arsénobenzolique, déjà longuement étudié, et vis-à-vis duquel tout médecin est prévenu et connaît les strictes instructions à faire observer au malade sujet à de telles crises, avant et après son injection (piqûre d'adrénaline, etc.).

Les complications tardives, survenant dans les jours qui suivent l'injection, peuvent être divisées en accidents légers et en accidents graves.

Les accidents légers consistent en céphalées, survenant le soir ou le lendemain de l'injection, accompagnées ou non de réaction thermique pouvant d'ailleurs exister seule. Cette fièvre peut être de 39 degrés au plus, ou ne pas dépasser quelques dixièmes, auquel cas le malade ne la perçoit pas. Des troubles gastro-intestinaux, quelques coliques, un peu de diarrhée, peuvent aussi être observés dans les jours qui suivent l'injection; il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement, ces troubles ne tardent pas à se calmer.

Ce sont surtout *les accidents sérieux*, arrivant un peu plus tard, qui effraient le médecin et le malade. Quelles sont les causes précises de ces éruptions de types divers, de ces érythèmes rubéoliformes, scarlatiniformes, de ces ictères survenant au cours du traitement? Y a-t-il intolérance absolue du malade vis-à-vis de l'arsenic? Nous ne devons pas nous hâter de conclure ainsi, mais bien examiner ces faits d'après les nouvelles théories qui nous sont proposées pour les expliquer depuis quelques années, et qui relèvent des observations et des recherches de Milian sur le *biotropisme*.

Ce sont ces questions, en particulier l'apparition et la reviviscence des diverses infections au cours des traitements

arsénobenzoliques, que M. le Professeur Sabrazès nous a conseillé d'étudier dans la thèse qu'il nous a inspirée à l'occasion d'un certain nombre de malades observés par lui dans son service hospitalier et dont il nous a permis de recueillir l'observation. Dans ce but, nous examinerons d'abord ce qu'est le biotropisme en général; puis le biotropisme arsenical, les infections diverses qui en peuvent découler, d'après les recherches et les vues de Milian. Les différentes observations apportées à l'appui de cette thèse nous aideront, avant de poser nos conclusions, à rechercher quelle peut être la pathogénie de ces déterminations.

CHAPITRE PREMIER

LA NOTION DE BIOTROPISME D'APRES MILIAN

Le mot de *tropisme* indique, si nous consultons un dictionnaire pour en obtenir une définition précise, la faculté d'accroissement d'un organe dans une direction donnée sous l'influence des excitants mécaniques, physiques ou chimiques. Etymologiquement, *tropisme* vient du mot grec : τροπος, *tour*, se tourner vers.

L'exemple le plus connu de *tropisme* nous est donné par le tournesol ou soleil, *helianthus annuus*, dont les fleurs sont toujours tournées vers le soleil, l'accueillant à son lever et le suivant au cours de la journée dans son trajet. Autre *tropisme*, le mouvement des infusoires se dirigeant vers la lumière, des microbes aérobies se groupant autour des bulles d'air parfois emprisonnées entre lame et lamelle dans une recherche de mobilité.

Jusqu'à Ebrlich, le terme de *tropisme* n'était guère employé qu'en botanique; à la suite de nombreuses expériences et recherches, il l'applique à la chimiothérapie. Après avoir noté que les couleurs d'aniline appliquées à la coloration des trypanosomes les coloraient électivement, mais en les tuant, il pensa que, de même, certains médicaments à action élective, administrés à l'homme, pour lutter contre un corps parasite déterminé, s'unissaient, *in vitro*, à ces parasites, de la même manière que deux corps chimiques s'unissent en une combinaison stable, et que le résultat de cette combinaison était la mort du corps parasite, et il écrivait : « Les parasites

ne peuvent être tués que par des substances pour lesquelles ils ont une certaine affinité et qui peuvent être fixées par eux. J'appelle ces substances *parasitotropes*. Mais toutes ces substances qui servent à tuer les parasites sont également des poisons qui ont de l'affinité pour les organes essentiels de la vie; elles sont également *organotropes*. »

La chimiothérapie devait donc se proposer comme but de trouver des substances médicamenteuses, parasitotropes et non organotropes.

Milian, à la suite de nombreuses observations, note que certaines substances chimiques introduites dans un organisme ne jouissent pas seulement d'une action destructive vis-à-vis du parasite ou des cellules somatiques, mais que certaines sont capables « d'exalter la vitalité des parasites ou des cellules de l'organisme, au lieu de les tuer; qu'autrement dit, à côté d'un tropisme qui tue, il y a un tropisme qui exalte la vie ».

Le fait est bien connu, comme nous l'a fait remarquer notre maître, M. le Professeur Sabrazès, pour les rayons X et les rayons gamma du radium : un faible rayonnement stimule les cellules et les incite à proliférer; un fort rayonnement produit leur pycnose et leur cytolyse.

Il résulte de tout cela que, si le terme tropisme continue bien à désigner d'une manière générale l'affinité d'un élément chimique pour un protoplasma cellulaire, ce terme ne saurait indiquer également une action de destruction vitale et une action d'excitation vitale. Aussi, Milian propose-t-il d'appeler « *nécrotrope* la faculté qui aboutit à la mort de l'élément, et *biotrope* la combinaison qui exalte la fonction vitale de cet élément ».

Considéré ainsi, le biotropisme n'était pas une chose nouvelle. Depuis longtemps on savait, et là résidait l'art du thérapeute, que certaines substances données à un malade pourraient produire sur lui des actions très différentes. Le sulfate de strychnine, en faible quantité, est un très puissant stimulant de l'organisme — à dose plus élevée, c'est un poison. De même, de faibles doses d'arsenic stimulent, les

doses fortes tuent. La morphine, l'opium, excitent quand ils sont employés en faible quantité, calment et endorment à doses plus élevées et peuvent également amener la mort si les quantités absorbées sont trop élevées. Ces substances peuvent donc jouir à la fois de qualités biotropiques et nécrotropiques.

Si, employées à doses faibles, certaines substances chimiques introduites dans l'organisme activent la vitalité ou la virulence des parasites qu'elles sont destinées à combattre, nous assisterons à un phénomène de bioparasitotropisme et non de nécroparasitotropisme. Il en est ainsi lorsque des doses faibles, ou insuffisantes, ou rares des médicaments antisypilitiques exaltent la vitalité et l'activité du tréponème et provoquent ou réveillent des accidents divers ou anciens ou nouveaux. Il y aura eu alors un effet néfaste de biotropisme.

On voit également, au cours de diverses cures médicamenteuses, survenir brusquement des accidents accompagnant l'administration de l'agent thérapeutique spécifique de la maladie traitée. Ces accidents, qui ne présentent aucun rapport connu avec l'affection traitée et qui n'apparaissent qu'à la suite de la pénétration du médicament dans l'organisme, ont été classiquement considérés comme des accidents d'ordre toxique, et le médicament mis en cause écarté dans la thérapeutique, à la suite de ces accidents. Il nous semble au contraire que des phénomènes de biotropisme sont entrés en jeu sous l'action du médicament et ont permis, en réveillant la vitalité, la virulence d'un microbe jusqu'alors à l'état latent dans l'organisme, l'apparition d'accidents injustement étiquetés « toxiques ». Cet aspect du biotropisme pourrait nous permettre de considérer sous un jour nouveau bien des phénomènes catalogués d'une manière un peu trop étendue : phénomènes d'anaphylaxie ou de colloïdoclasie.

La sérothérapie et la vaccinothérapie peuvent aussi susciter des réactions de cet ordre.

On a vu, et M. Sabrazès même a cité des cas de son service, des sujets au moment de la vaccination antityphoïdique présenter *presque aussitôt* des manifestations de méningite

cérébro-spinale méningococcique : étant des porteurs de germes latents avant la vaccination. •

Si presque tous les corps chimiques peuvent être à l'origine de phénomènes de biotropisme, nous ne voulons pas ici nous attacher à les étudier tous, mais nous restreindrons l'étendue de ce modeste travail aux seules reviviscences d'accidents infectieux apparaissant sous l'action des arsénobenzènes en cours de traitements arsénobenzoliques, lorsque ce médicament est employé d'une façon élective pour détruire une infection syphilitique à son début en général. Notons donc maintenant les phénomènes de biotropisme chimique produits par les arsénobenzols.

CHAPITRE II

ETUDE DES DIVERSES INFECTIONS APPARAISSANT OU SE RENOUVELANT PAR BIOTROPISME CHIMIQUE ARSENOBENZOLIQUE

Les infections apparaissant au cours de traitements arsénobenzoliques peuvent se diviser en deux grands groupes.

1° *En premier lieu*, les maladies de cause bien connue, à agent microbien déterminé et sur l'étiologie desquelles aucune discussion ne saurait raisonnablement s'élever actuellement.

2° *En second lieu*, des faits d'une interprétation et d'une détermination beaucoup plus délicate, qui ont pu être jusqu'alors considérés comme des accidents secondaires d'intoxication organique par l'arsenic, et que nous nous efforcerons de dégager de ce rayon commode pour les ranger parmi les faits de biotropisme.

De toutes les infections apparaissant ou se renouvelant sous l'action énergique d'une médication arsénobenzolique, la plus fréquente et la plus facile à étudier est *l'infection staphylococcique*. Dans tous les dispensaires antivénériens, dans tous les centres antisiphilitiques, nombreux sont les cas de *furunculose* coïncidant avec un traitement arsénobenzolique. *Les observations I et II*, prises chez des malades en traitement dans le service de M. le Professeur Sabrazès, nous montrent deux cas un peu différents. Dans l'observation I, la malade, hospitalisée pour accidents de syphilis secondaire, a fait, après la troisième injection de 914, injection de 45 centigrammes, succédant à une première de 15 centigrammes et à une deuxième de 30 centigrammes, d'abord un abcès chaud, puis un furoncle de la région axillaire droite. Peu de temps auparavant,

un mois avant tout début de traitement, la malade avait fait une poussée de furoncles, répartis en différents endroits de son corps, face externe de la cuisse, région inguino-crurale, région fessière gauche, s'accompagnant, en sus, d'un abcès de la fesse gauche qui suppura pendant plusieurs jours. Il existait donc chez cette malade des staphylocoques à virulence atténuée, qui, sous l'action excitante des sels arsenicaux, ont vu leur activité se développer et ont produit une poussée de furonculose.

De même, le malade qui fait le sujet de *l'observation II* présenta, en premier lieu, à la suite de son traitement, une éruption arsenicale typique caractérisée par l'apparition d'un prurit et d'un érythème vésiculo-cédémateux, après lequel il fit une poussée de furonculose. Dans ses antécédents nous retrouvons, cinq années auparavant, une poussée de furonculose. Chez lui ce n'est qu'après un mois et demi de traitement que le staphylocoque a vu sa virulence exaltée.

Ce sont là des exemples évidents et incontestables de biotropisme. Il arrive fréquemment que chaque injection de 914 provoque une poussée de furonculose, mais, dans ce cas, à chaque nouvelle injection, diminue l'intensité de l'éruption staphylococcique, qui finit par se borner à un peu de folliculite ou d'inflammation pilosébacée. L'organisme, se revaccinant peu à peu, pourra, en fin de traitement, supporter les fortes doses de 914.

Le streptocoque peut voir également sa virulence s'exalter sous l'action des arsénobenzènes. L'observation III, empruntée à Milian, montre à merveille l'influence de la médication. La malade, soumise, notons-le en passant, pour un vaste chancre syphilitique de la région lombaire et des syphilides cutanées nombreuses et importantes, à un traitement très actif, présentait à son entrée à l'hôpital des lésions impétigineuses qui accompagnaient un parasitisme par le *sarcoptes scabiei*. Le streptocoque évoluait donc chez elle assez paisiblement. Après la première injection se produit un prurit fait de biotropisme, une violente réaction de Herxheimer après la deuxième; une

lymphangite apparaît neuf jours après la première piqûre. Une dermite streptococcique vient ensuite, le sein gauche est rouge, érysipélateux, la température monte. Puis les faits se succèdent suivant les injections de 914. Les poussées érysipélateuses, douloureuses et accompagnées d'élévation de température, ne s'atténuent qu'après la sixième injection de novarsénobenzol, et les dernières quantités de 914 données à la malade sont de 75 et 90 centigrammes, qui sont très bien supportées grâce à une injection sous-cutanée de sérum antistreptococcique de Leclainche. Nous n'insisterons pas sur ce cas qui nous paraît suffisamment démonstratif.

Différents auteurs ont montré l'apparition fréquente du *zona*. Brouardel a signalé sa présence parmi les manifestations cutanées de l'arsenicisme. Bettmann note deux cas d'herpès zoster sur environ 180 injections de novarsénobenzol, mais il fait de ces éruptions un *zona* arsenical, ce qui ne paraît pas absolument conforme à la pathogénie réelle. Milian note que le *zona* apparaît au cours des traitements dans les environs du neuvième jour; ce n'est pas une reviviscence, mais un *zona spontané*, ce qui est normal, car les atteintes de *zona* confèrent l'immunité et leurs récives sont absolument exceptionnelles. Pour lui, sérologiquement, le *zona* est un phénomène de biotropisme, de même que pour Netter et Urbain, qui constatèrent qu'un *zona* apparaissant au cours d'un traitement bismuthique avait, avec le liquide de ses vésicules, des réactions de fixation absolument semblables à celles du *zona spontané*.

M. Sabrazès a eu aussi l'occasion de noter un *zona* dans la région de l'hypocondre gauche au cours d'un traitement arsénobenzolique.

Notre observation XII en relève un cas.

Semblable au *zona*, l'*herpès* se montre aussi au cours des traitements arsénobenzoliques. Un lapin, à la cornée inoculée par scarification avec du liquide de vésicules herpétiques, ne tarde pas à présenter une kératite caractérisée, signant ainsi la nature infectieuse de l'affection.

Pautrier a signalé de nombreux cas de *pityriasis rosé de Gilbert* et de *lichen plan* se développant au cours de traitements arsénobenzoliques.

Nous exposons dans cette thèse deux cas très intéressants de lichen plan survenus après traitement arsénobenzolique (V. Obs. XVIII et XIX)

L'apparition de ces deux affections — à cause encore inconnue, mais que l'observation clinique montre nettement comme étant de nature infectieuse — ne se fait qu'après l'administration d'importantes quantités de novarsénobenzol qui contribuent à en modifier la symptomatologie. Le lichen plan en particulier, sous l'effet de la vasodilatation et de l'exsudation séreuse provoquée par l'arsenic, devient adémateux et presque bulleux.

Milian a noté chez une malade des poussées de *molluscum contagiosum* succédant à des injections de 914 et augmentant à chaque injection.

Le même auteur relate un cas clinique que nous reproduisons ici (Obs. IV) concernant un phénomène de *biotropisme palustre*. Le malade est un jeune Roumain, qui, soigné très activement pour un chancre syphilitique, présente au cours de son traitement des douleurs violentes de la tête, des sueurs, des frissons, puis des élévations de température régulières, survenant tous les deux jours et qui éveillèrent, de part l'aspect typique qu'elles donnaient à la courbe de température, l'idée de paludisme. Or, le malade n'avait jusqu'alors présenté aucun signe de malaria et n'avait donc jamais été soigné pour cela; malgré tout, on chercha et on trouva dans son sang la présence de l'affection sous l'aspect de corps en rosace, de mérozoïtes et de schizontes de *plasmodium vivax*. La quinine amena par la suite la cessation des accès fébriles, beaucoup plus vite que ne le faisait l'arsenic, qui, bien que spécifique du paludisme, ne possède pas, vis-à-vis de l'hématozoaire de Laveran, une action aussi sûre que celle de la quinine. Le novarsénobenzol avait donc amené chez ce malade, de même qu'il le fit fréquemment pendant la guerre chez des arabes et des

négres, l'éveil d'un état de paludisme latent et ignoré même du malade.

Nos observations V et VI, prises l'une dans le service de M. le Professeur Pelges, l'autre due à l'obligeance de M. le Professeur Joulia, montrent bien l'exactitude des cas de biotropisme palustre.

Nous donnons (Obs. VII) un exemple de *fièvre typhoïde* survenant au cours de traitement novarsénobenzolique chez une jeune syphilitique. Notons à ce propos que cette fièvre débuta vers le neuvième jour du traitement et qu'elle fut signalée par l'apparition de taches rosées d'une part et d'autre part par les recherches de laboratoire qui montrèrent une agglutination positive du sérum de la malade pour le bacille d'Eberth au 1/30 au bout d'un quart d'heure. Si, dans ce cas, le novarsénobenzol a provoqué l'apparition de cette dothiéntérie, son action sur elle semble avoir été également modificatrice et curatrice, la durée de la période fébrile n'ayant été que de dix jours.

Un *érythème polymorphe*, un *rhumatisme*, peuvent de même se produire au cours de traitements par le 914. Notre observation XIII nous permet de noter, chez une malade traitée pour des syphilides papulo-squameuses et papulo-érosives, l'apparition, à la deuxième injection de novarsénobenzol, d'une angine pultacée, que suivront, sept jours après la première piqûre, un érythème polymorphe et des douleurs articulaires, ces dernières se réveillant à quatre reprises différentes pour s'éteindre définitivement par la suite, malgré la continuation du traitement, la preuve de l'origine infectieuse étant faite par le salicylate de soude qui calmait les douleurs de la malade. Ici encore, il n'y avait pas intoxication arsenicale, mais phénomène de biotropisme très net.

*
* *

Les infections d'origine biotropique, apparaissant ou se réveillant sous l'influence des traitements arsénobenzoliques, que nous venons de passer en revue, sont pour la plupart des affec-

tions prouvées et isolables par la bactériologie ou une longue expérience clinique. Il n'en est plus de même pour les faits que nous allons examiner maintenant.

ERUPTIONS CUTANÉES. — La fréquence des *éruptions cutanées* observées au cours de traitements antisyphilitiques par le novarsénobenzol est connue de tous les médecins, qui tous mettent en regard de ces éruptions la fiche : intoxication arsenicale et suppriment l'arsenic. Il ne paraît pas en être absolument ainsi. Nous pouvons tout d'abord faire remarquer que les éruptions du 914, ces érythèmes arsenicaux qui se produisent au cours des traitements antisyphilitiques, sont d'une très grande variété. Si nous devons dénoncer chez certains d'entre eux l'origine nette d'intoxication de l'organisme par l'arsenic, il est d'une très grande importance de savoir les différencier et les séparer d'autres érythèmes, phénomènes généraux biotropiques d'origine infectieuse, car si la suppression du novarsénobenzol, produit parasitotrope par excellence vis-à-vis du tréponème pâle, s'impose en cas d'intoxication, il est, au contraire, nécessaire de le continuer avec méthode et rigueur jusqu'aux doses maxima supportables par le malade en cas d'infection biotrope, de façon à ne pas faire perdre au sujet en traitement le précieux bénéfice d'un agent thérapeutique si actif, et à ne pas le reléguer au mercure ou au bismuth, dont la puissance d'attaque est moins élevée.

Milian, qui s'est attaché particulièrement à l'étude de ces phénomènes de biotropisme, faisait ainsi une petite statistique des variétés d'érythèmes, observés avant la guerre en clientèle privée chez des malades traités par le novarsénobenzol. Il observa sur 532 malades 20 érythèmes qu'il classait ainsi :

Erythrodermie exfoliante, 4;

Erythèmes toxi-infectieux, 19.

L'érythrodermie exfoliante, que l'on peut considérer comme le type même de l'éruption toxique, ne représentait donc qu'une proportion de 0,18 p. 100 contre 3,57 p. 100 d'érythèmes toxi-infectieux.

Il y a donc bien peu d'érythèmes toxiques, puisque nous ne rencontrons qu'un érythème toxique pour 19 érythèmes infectieux, donc biotropiques, et que, par rapport au nombre des malades, nous avons un érythème toxique pour 532 malades traités.

Y a-t-il prédominance des érythèmes biotropiques pour un sexe ou l'autre? Milian trouve 8 cas sur 206 femmes, soit 3,88 p. 100, et 11 cas sur 326 hommes, soit 3,40 p. 100. S'il y a prédominance pour le sexe féminin, elle est bien faible.

Suivant leurs formes respectives, les érythèmes se classaient dans l'ordre suivant :

Erythème scarlatiniforme, 9;

Erythème morbilliforme, 4;

Erythème ortié, 3;

Erythème maculeux, 2;

Erythème purpurique, 1.

Ceci doit être assez variable, puisque nous ne trouvons pas dans cette statistique mention des érythèmes rubéoliformes, qui existent pourtant avec une certaine fréquence, ainsi que l'érythème polymorphe dont Milian devait observer une curieuse épidémie dans son service en 1928.

Nous avons dit précédemment que les éruptions dues aux traitements arsénobenzoliques se classaient en érythèmes toxiques et éruptions biotropiques, d'une fréquence très variable. Notons dès maintenant que les *érythèmes toxiques* apparaissent, en général, en fin de cure, et présentent l'aspect d'une érythrodermie exfoliante vésiculo-papuleuse. *Les érythèmes biotropiques*, au contraire, sont, en général, prévus, comparables aux affections déjà signalées plus haut, dont certaines apparurent au neuvième jour du traitement, éveillées par les injections intraveineuses de novarsénobenzol. Il est difficile d'établir nettement la nature infectieuse de ces érythèmes sans les étudier attentivement au point de vue clinique; rien ne nous semble mieux montrer cette nature infectieuse que la relation que nous allons faire et que nous prenons dans Milian d'une petite épidémie d'érythème polymorphe :

« Durant l'année 1928, il nous a été donné d'observer à la salle des femmes une véritable épidémie d'érythème polymorphe avec douleurs articulaires, véritable pseudo-rhumatisme infectieux du neuvième jour. Nous avons eu l'occasion d'en observer une quinzaine de cas. Là comme ailleurs, l'érythème se développait au neuvième jour avec des symptomatologies variables suivant les sujets, mais dont le caractère commun était de former un érythème légèrement papuleux, à siège juxta-articulaire et fessier. Cette localisation fessière était peut-être la plus constante. Il y eut parfois des complications juxta-articulaires bulleuses et, dans ce cas, la fièvre était le plus souvent élevée. Dans les cas plus rares, il n'y avait aucune élévation de la température.

» Ce qui montre bien le caractère épidémique et non toxique de cette variété d'érythème, c'est que cette épidémie existait seulement à la salle des femmes. La salle des hommes, qui était au premier étage, tandis que celle des femmes était au rez-de-chaussée, fut constamment indemne, alors même qu'il s'agissait du même médicament, venant du même fabricant et du même lot de fabrication.

» Il va sans dire que seuls les malades en traitement par le 914 étaient atteints. »

Qu'ajouterions-nous à une description aussi précise? Notons l'apparition de l'éruption au neuvième jour, l'évolution sensiblement semblable chez chaque malade, et surtout, le caractère épidémique nettement limité à une salle de femmes isolées, alors qu'une salle d'hommes, suivant un même traitement avec le même produit, ne subissait aucune atteinte.

Les érythèmes rubéoliformes sont-ils aussi d'origine infectieuse? Les observations XIV et XV que l'on trouvera au chapitre suivant, en relatent deux cas. Nous y trouvons, dans l'une et l'autre observations, tout ce qui peut nous servir à diagnostiquer une véritable rubéole. Le principal symptôme qui frappe d'abord l'attention est la présence d'une tuméfaction ganglionnaire se présentant au maximum aux régions mastoïdiennes et sous-angulo-maxillaires, ganglions douloureux

au toucher et à la déglutition, de volume appréciable, pouvant atteindre la grosseur d'un petit pois et même d'une noisette (Obs. X) et donnant au palper bidigital une impression d'œdème et de fluctuation. L'évolution rappelait celle de la rubéole : début brusque, durée de sept à huit jours, éruption constituée par des plages érythémateuses, morbilliformes ou scarlatiniformes, attaquant d'abord le visage avant d'atteindre le corps et les membres, participation des muqueuses à l'éruption avec injection conjonctivale et larmoiement, léger état nauséux. Dans les deux cas, encore apparition de l'infection aux environs du neuvième jour. Rien ne nous permet de supposer une intoxication arsenicale, puisque les deux malades supportèrent à merveille la continuation de leur traitement par des doses élevées de novarsénobenzol; cet érythème rubéoliforme doit donc également être considéré comme un érythème infectieux, manifestation d'un phénomène biotropique.

Nous avons noté précédemment que les *érythèmes scarlatiniformes* constituaient près de la moitié des érythèmes biotropiques; ce sont donc eux que le médecin rencontrera le plus souvent, il importe donc de les bien connaître. Les observations XVI, XVII et XVIII en relatent différents cas. D'une manière générale, ces érythèmes présentent une évolution fixe, ils apparaissent *le neuvième jour* du traitement; cette durée d'incubation est pour eux beaucoup plus précise que pour toutes les autres éruptions observées; elle est fixe et constante, ce qui est un précieux argument en faveur de sa nature infectieuse; un érythème toxique n'apparaîtrait pas avec la même régularité et ne se montrerait que beaucoup plus tardivement, quand l'organisme aurait été pénétré par une quantité imposante de novarsénobenzol, et non après la deuxième ou la troisième injection. Par ailleurs, nous trouvons toute la symptomatologie de la scarlatine : la température élevée, atteignant 40 degrés; la céphalée violente; les vomissements; fréquemment des douleurs articulaires; seule la desquamation manque. Il semble que cela soit dû à une atteinte moins violente, chez des sujets adultes déjà plus ou moins immunisés contre la scarlatine.

L'observation XIII nous permet de noter l'absence d'antiovarsénobenzol dans le sérum d'une malade atteinte d'érythème au cours du traitement par le 914. Rappelons aussi que, quand ces phénomènes réactionnels se produisent, il est possible de continuer le traitement à la même dose de novarsénobenzol pendant quelque temps, et que, quand les phénomènes généraux se sont calmés, c'est-à-dire lorsque après quelques jours la température est redevenue normale, que l'érythème a disparu, alors il est indiqué de reprendre la progression du médicament et de monter aux plus hautes doses supportables par le malade.

De même que les érythèmes scarlatiniiformes nous semblent dus à un phénomène biotropique faisant apparaître chez un malade une légère scarlatine, les *érythèmes morbilliformes* ne sont aussi que des manifestations biotropiques d'une rougeole. Les observations XIX et XX en présentent deux cas. L'observation XX, excessivement intéressante, prouve la nature infectieuse de l'érythème morbilliforme, puisque la malade qui était atteinte contamina ses voisins de salle, provoquant chez des nouveau-nés, exempts de toute atteinte antérieure de rougeole, une rougeole typique, et, chez des adultes, des érythèmes morbilliformes du *neuvième jour* en tous points semblables à celui de la malade origine. Le malade qui fait le sujet de l'observation XX présentait un érythème morbilliforme si typique que son médecin traitant avait porté le diagnostic de rougeole et l'avait fait diriger sur un service de contagieux approprié où furent reconnues les origines biotropiques de l'éruption et où le traitement antisypilitique fut continué et bien supporté, malgré deux réactions fébriles avec léger érythème. Comme pour les érythèmes précédents, les érythèmes morbilliformes ne sont pas des érythèmes d'ordre toxique, et ne sont que des rougeoles modifiées et rendues souvent presque méconnaissables par l'état d'immunité relative que présentent les adultes vis-à-vis du virus morbillieux.

2 CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

SABRAZÈS et DEBAILLE (Service de M. le Professeur SABRAZÈS.)

Staphylococcie réveillée par le traitement arsénobenzolique.

Mme B... (Madeleine), entre le 7 octobre 1929 dans le service de M. le professeur Sabrazès à l'Hôpital de Pellegrin. Elle est âgée de 23 ans.

Elle est hospitalisée pour différents accidents de syphilis secondaire et il lui est fait un traitement actif par des injections de novarsénobenzol. Le traitement débute le 15 octobre par une injection intraveineuse de novarsénobenzol de 15 centigrammes, et, du 15 octobre au 14 novembre, la malade reçoit 6 injections intraveineuses de novarsénobenzol aux doses de 15, 30, 45, 60, 75 et 90 centigrammes.

Dès le 23 octobre, c'est-à-dire après les trois premières injections (15, 30, puis 45 cg.), la malade présente un abcès chaud de la région axillaire droite, abcès qui est incisé trois jours après, le 26 octobre.

Dans les jours suivants, apparaît un furoncle dans la même région.

Nous relevons dans les antécédents de la malade qu'au cours du mois de septembre précédent, c'est-à-dire bien avant le début du traitement antisypilitique, elle a présenté une série de quatre furoncles, répartis sur la face externe de la cuisse, la région inguino-crurale et la région fessière gauche. A la même époque, elle a également présenté un abcès de la fesse gauche ayant suppuré pendant huit jours.

Il semblait donc qu'il existait chez cette malade un état de microbisme latent et que la poussée staphylococcique (abcès chaud et furoncles de la région axillaire) survenue en cours de traitement novarsénobenzolique ait été un réveil de ce microbisme latent sous l'incitation des sels arsenicaux.

OBSERVATION II.

SABRAZÈS, DE GRAILLY et DEBAILLE,
(Service de M. le Professeur SABRAZÈS.)

Poussée de furonculose survenue au cours du traitement.

M. G..., âgé de 22 ans, entre dans le service de M. le Professeur Sabrazès, le 23 octobre 1929. Il y est envoyé par M. le Docteur de Grailly parce qu'à la suite d'un traitement par le novarsénobenzol, il a présenté une éruption cutanée, généralisée à tout le corps.

Il y a environ deux mois, le malade a contracté la syphilis et a présenté un chancre au niveau de la verge. Le traitement arsénobenzolique a été immédiatement institué. La réaction de Bordet-Wassermann était franchement positive.

Il y a un mois, le malade a commencé à ressentir des démangeaisons dans la région lombaire; il a ensuite présenté une rougeur très marquée à la face interne des bras et principalement aux plis de flexion. L'éruption s'accompagnait d'un prurit intolérable. De là, l'éruption se propagea aux jambes, aux cuisses, au tronc, et en dernier lieu à la face et aux mains, avec toujours le même prurit intense.

Sur les plaques rougeâtres des mains, apparurent quelques vésicules qui séchèrent rapidement.

A la suite de cette éruption généralisée, et l'accompagnant, se fit une poussée de furonculose.

Une analyse d'urine, à la date du 19 novembre, donne les résultats suivants (Professeur Labat)

Albumine, 0;

Glucose, 0;

Acétone, 0;

Urobiline, 0;

Pigments biliaires, 0;

Urée, 32 grammes par litre;

Chlorures (Na Cl), 6 gr. 30.

Interrogeant les antécédents de ce malade, nous apprenons qu'à l'âge de 17 ans, il a fait une poussée de furonculose siégeant avec prédilection au cou et sur le front.

Actuellement, c'est un mois et demi après le début du traitement arsénobenzolique que se fait ce retour offensif de furonculose.

Les examens de laboratoire et ensemencements faits avec le pus des furoncles, montrèrent, à la date du 15 novembre 1929, des cultures pures de staphylocoques.

M. Sabrazès estime que, si dans les commémoratifs, on note de la furonculose une vaccinothérapie antistaphylococcique s'impose pour prévenir ces retours.

(OBSERVATION III (Résumée).

(MILIAN, *Paris médical*, 31 juill. 1920, p. 91.)

*Poussées érysipélateuses successives à la suite du traitement
par le 914.*

Une femme de 23 ans entre dans mon service le 8 juillet 1919 pour un chancre syphilitique de la région lombaire et des syphilides cutanées maculeuses, papuleuses et croûteuses datant de huit jours.

Cette femme est, en même temps atteinte de gale, et cette gale s'accompagne de lésions impétigineuses, pustules d'impétigo des poignets, comme il est fréquent au cours de cette affection.

Une injection intraveineuse de 30 centigrammes de 914 est pratiquée le 12 juillet. Elle produit une violente réaction d'Herxheimer, sur laquelle nous n'insisterons pas.

Le 17 juillet, nouvelle injection intraveineuse de novarsénobenzol (0 gr. 30).

Or, le 19 juillet, c'est-à-dire neuf jours après la première injection, laps de temps que nous nous plaisons à souligner par analogie à ce que nous discuterons plus loin sous le nom d'érythèmes arse-

nieux du neuvième jour, apparition d'une trainée lymphangitique du coude droit, chargé également de pustules impétigineuses.

Les jours suivants, la dermite streptococcique s'étend au sein gauche, qui est pris et gonflé en totalité d'une rougeur érysipélateuse, en même temps que la température s'élève à 40°5.

Le 26 juillet, malgré la dermite du sein, nouvelle injection de 30 centigrammes de 914, qui ne s'accompagne d'aucune réaction fébrile.

Le 27, l'érysipèle du sein est à peu près entièrement disparu et, le 29, bras et sein ont repris leur aspect normal.

Le 4 août, injection intraveineuse de 914 à 0 gr. 45, accompagnée de céphalée, nausées, frissons et température à 40 degrés.

Le lendemain, 5 août, réapparition d'une vive rougeur du sein gauche, très douloureux et extrêmement tendu, avec une température de 37°5 seulement. La plaque érysipélateuse gagne le thorax et se propage jusqu'au dos.

Le 10 août, le sein a repris son aspect presque normal, aussi fait-on à nouveau une injection intraveineuse de 45 centigrammes de 914.

Le 12 août, extension légère de la plaque érysipélateuse vers la hanche gauche.

Le 14 août, disparition de toute rougeur en dehors du sein, qui, cependant, reste encore gonflé.

Le 16 août, injection intraveineuse de 45 centigrammes de 914, suivie, le 18, soit deux jours après, d'une nouvelle poussée érysipélateuse du sein avec propagation le lendemain dans la région axillaire.

Le 21 août, 60 centigrammes de 914 sans poussée nouvelle.

Le 26 août, injection intraveineuse de 60 centigrammes de 914 et, le lendemain, nouvelle poussée de dermite érysipélateuse du sein gauche. Il est noté que ce sein ne présente aucune excoriation, aucune pustule, et qu'il s'agit seulement du réveil d'une dermite latente, dont le gonflement du sein avec légère rougeur démontre la persistance.

Le 30 août, 60 centigrammes de 914. Rien à signaler.

Le 5 septembre, 75 centigrammes de 914, et, le lendemain, légère poussée inflammatoire du sein qui dure quarante-huit heures.

Le 10 septembre, 75 centigrammes de novarsénobenzol, qui s'accompagne cette fois encore d'une poussée érysipélateuse du sein.

Le 17 septembre, pour tâcher d'en finir avec cet érysipèle, il est injecté à la malade, sous la peau de l'abdomen, 50 centimètres cubes de sérum de Leclainche, et, le même jour, une injection intraveineuse de 75 centigrammes de 914 est pratiquée.

A partir de ce jour, la malade peut être injectée sans encombre de 75 centigrammes, le 24 septembre, et 90 centigrammes le 29 septembre.

Voilà un exemple typique, d'abord de production d'un érysipèle aux dépens de pustules d'impétigo (extension à des territoires étendus d'une streptococcie locale), ensuite de *reviviscence de poussées érysipélateuses* à six reprises différentes sous l'influence d'injections de 914.

OBSERVATION IV.

(MILIAN, *Biotropisme palustre* [Ann. des mal. vén., janv. 1922].)

Le 3 mars 1921, je vois un jeune Roumain de 24 ans atteint d'un chancre syphilitique caractéristique, où l'ultra-microscope montre des tréponèmes en abondance. Le malade est mis immédiatement au traitement antisiphilitique et reçoit, le 4 mars, une injection intraveineuse de 30 centigrammes de 914. Dans la nuit, il est pris de « douleurs poignantes » de la tête, qui, le 5 au matin, persistent encore avec une température de 38°4. Il reste au lit avec des sueurs, malaises, agitation, anorexie. La température monte à 38°8 pour retomber à la normale le 6 mars au matin. Je considère cette réaction comme une réaction d'Herxheimer et ne m'en inquiète pas davantage.

Le 9 mars, à 18 heures, injection de 30 centigrammes de 914. Le soir même agitation, insomnie, toux sèche fréquente se reproduisant toutes les cinq ou dix minutes. La nuit entière se passe dans la fièvre avec 38°5.

Les jours suivants, même état fébrile, et le 13, jour auquel nous voyons le malade, la température est de 39°7, le visage est un peu

vultueux, il y a eu des sueurs abondantes dans la nuit, de minuit à 4 heures du matin. Il n'y a aucun signe d'intoxication arsenicale, mais seulement un état infectieux, dont nous rendons responsable une légère angine pullacée.

Le malade est très inquiet de cette réaction violente et craint de ne pouvoir supporter ultérieurement la médication. Le Professeur Jeanselme, appelé en consultation, constate aussi une angine pullacée, et, attribuant la fièvre à cette angine, conclut à la possibilité de continuer le traitement. Le soir de cette consultation, la température atteint 39°8.

Le 14, amélioration avec persistances de quelques malaises divers.

Le 15, température à 37°3. Il y a encore pendant la nuit des sueurs abondantes; le malade se plaint de douleurs aux poignets.

Le 17, il y a encore toute une série de phénomènes infectieux, et comme le malade manifeste toujours son appréhension pour une nouvelle injection de 914, que, d'autre part, il y a urgence à continuer la médication antisypilitique, je fais, le 21 mars dans l'après-midi, une injection intramusculaire de 7 centigrammes d'huile grise.

Or, trois jours après celle-ci, frissons, soif vive, amertume de la bouche, toux sèche, douleurs aux genoux, céphalée, puis sueurs profuses et 40° de température. Je pense d'abord à une colique mercurielle, les symptômes s'étant développés au troisième jour de la piqure, ainsi qu'il arrive dans cette complication d'intoxication hydrargyrique.

Mais à partir de ce jour, les accès fébriles se caractérisent, apparaissant d'une manière régulière tous les deux jours, à la manière d'une fièvre intermittente palustre. La courbe thermique, ainsi, devient caractéristique d'accès de fièvre intermittente.

Nous interrogeons le malade dans ce sens, mais il affirme, ce qui complique encore la question, n'avoir jamais eu le moindre accès de paludisme. Il habitait Bucarest avant la guerre, ville sans malaria; il me dit seulement avoir eu, durant la guerre, en Moldavie, pendant l'été de 1917, une petite crise de jaunisse avec fièvre, qui dura trois jours et guérit seule sans jaunisse ni autres soins. Cette jaunisse aurait, à ce moment, sévi dans l'armée roumaine sous forme

épidémique et aurait été considérée alors par les médecins comme un ictère épidémique spécial non encore connu.

Malgré l'absence d'antécédents, le paludisme nous paraissait évident, et, mis en éveil par la courbe thermique, nous recherchons l'état de la rate, dont l'hypertrophie (six travers de doigts de hauteur de matité sur la ligne axillaire postérieure) confirmait le diagnostic clinique de paludisme.

Le 1^{er} avril, un nouvel accès à 41°5 se produisit à nouveau, avec nausées, vomissements bilieux, sifflements d'oreilles, tête lourde, soif insatiable, vertiges, douleurs articulaires aux genoux et à la région lombaire, goût de pétrole dans la bouche, diarrhée, sueurs abondantes.

Une hémoculture pratiquée au cours de cet accès resta entièrement négative. Par contre, la coloration de May-Grünwald mit en évidence de nombreux corps en rosace, mérozoïtes, schizontes, dont l'aspect était caractéristique du *plasmodium vivax*. Il était donc probable que l'ictère de la guerre, considéré comme maladie épidémique nouvelle, n'était pas autre chose qu'une forme larvée de paludisme, qui se réveillait sous l'influence du traitement arsénical et mercuriel.

La preuve thérapeutique en fut faite. Le malade fut mis à la quinine à la dose de 1 g. 50 par jour jusqu'au 6 avril, puis de 1 gramme du 7 au 16 et de 0 g. 50 du 17 au 23. Les accès palustres cessent immédiatement. Le 5, quelques jours après le traitement quinine, le traitement par injections intraveineuses de novarsénobenzol fut repris. Le 6 avril, injection de 30 centigrammes, qui réveilla cette fois encore quelques phénomènes réactionnels légers : douleurs thoraciques, 39 degrés; le soir 38°2; 37°3 le soir du lendemain.

Le 11 avril, 30 centigrammes, avec 37°7 et quelques douleurs articulaires.

Le 18 avril, 35 centigrammes, avec 37°3 et quelques douleurs articulaires.

Le 29 avril, 40 centigrammes, avec insomnie et quelques douleurs articulaires aux doigts. Et, dès lors, le traitement put être pratiqué sans encombre à 50, 60, 60, 75, 80, 90, 90, 90, 90 centigrammes.

Il est à noter que la deuxième dose de 90 centigrammes, admi-

nistrée le 4 juin, provoque une vive réaction à 39 degrés, avec frissons, douleurs articulaires, maux de tête, nausées, etc., mais les deux suivantes se passèrent sans aucune autre manifestation. Il est probable qu'il y a eu là un réveil passager de paludisme.

OBSERVATION V.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Accès de paludisme au cours d'une première série de novarsénobenzol chez un paludéen « incipiens ».

B... (Adrien), âgé de 23 ans, serveur à bord d'un paquebot, a navigué pendant plus d'un an le long de la Côte Occidentale d'Afrique. Au cours des escales, il a été piqué fréquemment par des moustiques et, s'il n'a jamais présenté d'accès de paludisme net, plusieurs de ses camarades ont été impaludés.

Il contracte la syphilis au début de 1929. Le 28 février, on constate un accident primitif du repli préputial datant de plus d'un mois.

La réaction de Bordet-Wassermann est franchement positive. Comme il n'y a aucun trouble de l'état général, le traitement est commencé par des injections intraveineuses de novarsénobenzol.

Il est fait :

Le 1^{er} mars, 0 gr. 15;

Le 5 mars, 0 gr. 30;

Le 8 mars, 0 gr. 45;

Le 12 mars, 0 gr. 60.

Les trois premières injections n'ont entraîné aucun trouble. Par contre, après la dose de 0,60, le malade ressent, quelques heures après, des frissons qui durent environ 2 heures. La température monte progressivement et dépasse 40° quelques heures après. Puis surviennent des sueurs extrêmement abondantes, qui obligent le malade à changer de chemise à plusieurs reprises. La température baisse rapidement. L'accès a duré au total une dizaine d'heures. Le malade est revu le surlendemain; il ne reste de l'accès fébrile qu'un

peu d'asthénie. On ne trouve aucune trace d'angine ou d'infection locale. Le chancre est entièrement cicatrisé. Comme le diagnostic d'accès palustre paraît évident en raison des caractères cliniques, de l'état saburral des voies digestives et de la présence d'une rate perceptible, on conseille de faire prendre au malade 1 gramme de quinine par jour.

La recherche des hématozoaires n'a pu être faite, le malade ayant été vu en dehors de l'accès.

Le 20 mars, l'état général est excellent. Une injection de novarsénobenzol de 0,75 est pratiquée et n'amène aucune réaction fébrile. Le malade continue à prendre régulièrement de la quinine. Les 27 mars, 3 avril et 10 avril, il est refait une injection de 0,90, qui ne détermine aucun incident.

Depuis, le malade, embarqué à bord d'un transatlantique de la ligne Argentine, a continué à être traité à bord.

Du 22 mai au 17 juillet, le B.-W. étant négatif, se refait une deuxième série de novar intraveineux aux doses de 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 0,90, 0,90, 0,90.

Revu le 3 juillet 1929, les piqûres n'ont entraîné aucune réaction thermique. Cependant, le malade se plaint de fatigue, lourdeur de tête, sensation qu'il attribue à son travail. Il est fort possible que ces troubles soient dus en réalité au paludisme, car il a cessé à bord de prendre de la quinine.

Un traitement par l'iodo-bismuthate de quinine associé au caco-dylate de soude et à la quinine est très conseillé. Nous avons eu à faire très certainement à un réveil de paludisme par le traitement arsénobenzolique.

OBSERVATION VI.

(MM. les Professeurs PETGES et BONNIN; DEBAILLE, Service
de M. le PROFESSEUR PETGES.)

Réveil de paludisme à la suite d'injections novarsénobenzoliques.

E. S..., âgé de 25 ans, mécanicien, est entré à l'Hôpital du Tondu il y a huit jours pour céphalée, vomissements et fièvre se présentant sous forme d'accès.

En juillet 1928, le malade avait déjà été au Tondu, dans le

service de M. le Professeur Petges, pour un chancre syphilitique.

Le malade est mécanicien à bord d'un paquebot, sur la ligne de l'Amérique du Sud; depuis plusieurs années, il touchait Dakar; il n'avait jamais eu d'accès.

Premier voyage à la côte en août 1927. Séjour à Dakar, 4 jours; sept jours après, passé Konakry, petite céphalée passagère.

Dans le Haut-Lagos, dix-sept jours après Dakar, premier accès, d'une durée de six jours; puis accès fébriles vespéraux pendant six jours.

Deuxième accès, au retour, pendant six jours.

Ces accès sont caractérisés par une céphalée violente, antérieure et postérieure ou simplement antérieure, par des vomissements, de la fièvre, quelquefois par des frissons au début.

Ces accès sont traités par la quinine. L'état devient normal ensuite jusqu'à l'arrivée au Havre. Le retour à Bordeaux, le malade en profite pour se faire soigner, pensant que les troubles qu'il avait présentés étaient dus à la cessation du traitement spécifique.

Dès le début du traitement antisypilitique novarsénobenzolique, le malade présente une ascension thermique à 40 degrés avec frissons, et un frottis permet de déceler la présence de très nombreux hématozoaires. Dès lors, cet homme est transféré à l'hôpital Saint-André, salle 22, dans le service de M. Bonnin.

Examen (11 déc. 1929). — Le malade est pâle; il présente un teint terreux, il est anémié; la rate est augmentée notablement de volume.

Le foie déborde légèrement le rebord des fausses côtes.

Le 12 décembre 1929, le malade a un accès de fièvre à 40 degrés. Un frottis révèle la présence de *plasmodium falciparum*.

Le 13 décembre, la rate est encore augmentée de volume.

OBSERVATION VII.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 72).

Sur un cas de fièvre typhoïde d'origine biotropique.

B... (Henriette), âgée de 48 ans, entre dans mon service, salle Biet, n° 38, le 16 septembre 1919. Elle présente des plaques

muqueuses hypertrophiques abondantes de la vulvé, des plaques muqueuses du pilier antérieur et des commissures labiales.

Il y a de la roséole et des syphilides papulo-ulcéreuses du sein gauche. Elle a de nombreuses adénopathies en des régions multiples. Les viscères sont normaux; il n'existe aucun trouble digestif. Elle a eu un chancre en 1919, le 3 août, et aurait été contaminée dans le courant de juillet de la même année.

Réglée à 13 ans, elle n'a eu aucune grossesse. Son père est mort à la guerre, sa mère, âgée de 34 ans, a eu deux grossesses : la malade et un autre enfant de treize ans sont bien portants.

Henriette B... est mise au traitement antisypilitique le 17 septembre par des piqûres de cyanure de mercure quotidiennes, qui sont remplacées le 20 par des injections intraveineuses de 30 centigrammes de 914.

Cette injection se passe très bien, mais, trois jours après, le 23, s'établit une fièvre à 39 degrés à rémission matinale.

Le 27 septembre, nouvelle injection à la même dose. L'injection s'accompagne de frissons et d'une réaction thermique à 39°4. Tout rentre dans l'ordre les jours suivants.

Le 2 octobre, nouvelle injection à 30 centigrammes, qui est bien supportée, mais qui, cependant, s'accompagne d'une température à 38° 4.

Le 7 octobre, c'est-à-dire dix-sept jours après la rentrée de la malade à l'hôpital, une injection intraveineuse de 45 centigrammes de 914 est pratiquée. Elle s'accompagne de frissons, mais sans autres phénomènes fonctionnels et la température du même jour monte à 40 degrés, mais, les jours suivants, a monté jusqu'à 41 degrés.

Le 11 octobre, sans phénomènes généraux bien graves, nous trouvons un facies typhique, mais pas très altéré, des taches rosées sur le thorax, avec constipation. Pourtant, léger gargouillement dans la fosse iliaque droite. La langue est sèche, un peu rôtie; la rate est grosse; le pouls est à 100, dicrote; il n'y a pas de râles dans la poitrine.

Une prise de sang est faite à ce jour et donne un séro-diagnostic positif à 1 p. 50 après un quart d'heure pour le bacille d'Eberth. *Diagnostic de fièvre typhoïde incontestable.*

Le 12, l'état typhique se précise, sans diarrhée ni céphalée; la langue est sèche; il y a de l'insomnie.

Le 13 octobre, la rate est toujours grosse; il y a de l'insomnie; la température est toujours à 40 degrés le soir, mais, à partir de ce jour, elle diminue de façon progressive et le 21 octobre elle a recouvré son équilibre, quoique la rate soit toujours un peu grosse et la langue sèche.

La malade est très amaigrie, ce qui n'est pas étonnant vu la médiocrité de l'alimentation.

Au cours de cette pyrexie, le traitement a été continué.

Le 18 octobre, il a été injecté 45 centigrammes de 914. Cette injection a été accompagnée de frissons, céphalée légère et d'un vomissement, mais elle semble avoir été le signal d'une très grande amélioration de la maladie, car le lendemain la température était tombée à 37°5.

Le surlendemain, 20 octobre, elle redevenait normale.

Ultérieurement, le traitement a pu être continué sans encombre jusqu'aux doses les plus élevées, sauf une réaction thermique à 38°5 le 24 octobre pour une dose de 45 centigrammes. Une nouvelle réaction thermique à 38°5 se produisit le 1^{er} novembre avec céphalée et frissons pour une nouvelle dose de 45 centigrammes, suivie le lendemain de céphalée avec poussée thermique à 37°6. Une nouvelle petite poussée thermique à 32°2 le 10 novembre pour une dose de 45 centigrammes et, ultérieurement, une température absolument normale avec des doses de 45, 60, 75, 75, la dernière en date du 2 décembre 1919.

OBSERVATION VIII.

(SABRAZÈS, in thèse de MORA, p. 51.)

Appendicite survenue à la suite de la première injection d'arsénobenzol.

A... (Marie), 40 ans. En traitement à l'Hôpital Tastet-Girard, service du Docteur Lacouture, pour fibrome utérin, est prise, le 2 décembre 1923, de fièvre, anorexie, avec 5 à 6 selles journalières jaunâtres, sans présence de sang ni membranes, et survenue à la suite

d'une injection de novarsénobenzol nécessitée par l'existence d'un ulcère de la jambe suspect et d'une réaction de Bordet-Wassermann positive. La malade avait eu, après l'injection, une crise nitritoïde avec syncope.

Le Docteur Lacouture, redoutant une dothiéntérie, envoie la malade à l'isolement avec les renseignements déjà indiqués et la notion d'albuminurie (1 gr.).

A l'entrée, on recueille les commémoratifs suivants. Régée à 17 ans, assez mal depuis, cette personne n'a jamais été malade jusqu'à 20 ans. A cette date, pleurésie sèche. A 23 ans, *syphilis*. A 26 ans, mariage, sans fausse couche. A 32 ans, érysipèle de la face sans complications. Mari mort bacillaire.

Le 7 décembre 1923, on se trouve en présence d'une femme amaigrie, au teint jaune paille, aux pommettes variqueuses. Il existe de l'exophtalmie associée à une hypertrophie du corps thyroïde. La température oscille entre 38 degrés et 39°8. Le pouls bat à 118, régulier, sans diastolisme. La langue est légèrement saburrale au centre; la malade a des coliques, le ventre est ballonné. Il n'y a pas de taches rosées. Sensibilité et gargouillements à la palpation de la fosse iliaque droite. Météorisme sous-ombilical, foie et rate impalpables. Vide dans la tête, tendance aux migraines et bouffées de chaleur, selles d'un jaune paille, mal liées, montrant des grumeaux, mais pas de sang, de fausses membranes; pas d'épreintes.

Depuis trois ans, ménorragies et col induré au toucher; fibrome utérin.

A l'auscultation, pleurite de la base gauche, premier bruit du cœur assourdi.

Signalons l'exophtalmie considérable, avec réflexes pupillaires normaux et nystagmus accompagnant une hypertrophie du corps thyroïde de la grosseur d'un œuf, animée de battements synchrones au pouls.

Réflexes rotuliens et achilléens normaux.

Urines : 0 gr. 60 d'albumine, pas de sucre ni de cylindres, mais urates dans le dépôt.

L'examen des selles donne, après homogénéisation, un grand nombre d'œufs de trichocéphale par champ.

Examen du sang à cette date .

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 21 p. 100;
Grands monocléaires, 6 p. 100;
Leucocytes polynucléaires neutrophiles, 66 p. 100;
Eosinophiles, 4 p. 100.

Valeur nucléaire de 100 neutrophiles : 256.

Nombre de globules rouges sensiblement normal. Taux de l'hémoglobine : 70 p. 100.

Séro-diagnostic et hémoculture : Négatifs pour T. A. B.

On fait le diagnostic d'helminthiase à allure typhoïde et on met la malade au régime; on lui administre pendant trois jours du thymol, qui lui fait évacuer beaucoup d'œufs et de trichocéphales.

Puis on continue la cure de novarsénobenzol, mais, après la dose globale de 2 g. 85 intraveineuse, éruption prurigineuse débutant par les poignets, les pieds, puis le tronc, la face et les quatre membres. Les muqueuses participent à l'œdème. Au bout de huit jours, l'éruption s'atténue; desquamation furfuracée.

Le 6 février, la malade, se trouvant mieux, en profite pour manger du gibier, écart de régime qui est suivi d'une indigestion. Le soir, la température, qui était normale depuis quelques jours, remonte à 38°5, et le lendemain à 39 degrés.

C'est à ce moment que la malade se plaint de douleurs très vives de l'abdomen avec prédominance au point appendiculaire. La température reste à 39 degrés, le pouls à 144. Des vomissements, alimentaires d'abord, puis biliaires, viennent compléter la scène.

On met la malade à la diète, avec glace sur le ventre et surveillance chirurgicale.

On pratique un examen du sang, qui donne :

Taux de l'hémoglobine, 70 p. 100;
Hématies, 3.528.000 par mme.;
Globules blancs, 6.820 par mme.;

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 14,6 p. 100.

Grands monocléaires, 4,5 p. 100;

Leucocytes polynucléaires neutrophiles, 78 p. 100;

Eosinophiles, 2 p. 100.

Valeur nucléaire de 100 neutrophiles : 256.

Taux normal d'hématies granuleuses.

Il y a, comme on le voit, dissociation nette de la leucocytose et de la polynucléose. Les éosinophiles ont conservé leur taux normal.

Le pouls se maintient élevé, mais la température tombe peu à peu jusqu'au-dessous de 38 degrés. L'état général devient mauvais, aussi décide-t-on d'intervenir d'urgence.

Mais, juste à ce moment, la malade évacue par l'anus environ 50 centimètres cubes de pus jaunâtre, bien lié, non mélangé aux matières.

L'état de prostration consécutif empêche l'intervention, et la malade succombe.

A la nécropsie, pratiquée le 13 février 1924, on trouve une péritonite généralisée à pus putride.

L'appendice est comme amputé à sa partie moyenne.

Il existe un foyer de péritonite plus marqué autour. L'appendice adhère à un petit fibrome sous-péritonéal enclavé dans le petit bassin, comprimant les uretères.

Utérus inégal; rate, 400 grammes; foie mou, 1.800 grammes; cœur grasseux; poulmons sans traces de tuberculose en activité; gros corps thyroïde; surrénales entourées de graisse, ne présentant pas d'hémorragies.

Pas de trichocéphales dans l'intestin.

Dans ce cas, fort complexe, c'est à la suite de la première injection d'arsénobenzol qu'ont débuté chez cette femme, atteinte d'une syphilis ancienne et qui avait un ulcère de jambe suspect, les premières manifestations d'une appendicite aiguë en imposant à un chirurgien pour une fièvre typhoïde chez une femme atteinte d'un petit fibrome utérin et ayant de nombreux trichocéphales.

OBSERVATION IX.

Due à l'obligeance de MM. les médecins-majors DIRCKS-DILLY
et CHABARDÈS (hôpital militaire de Saint-Nicolas).

*Crises nerveuses survenues au cours du traitement
novarsénobenzolique.*

S..., âgé de 21 ans. Entre le 30 novembre 1929, dans un état de subcoma, en observation pour crises nerveuses. Ce jeune soldat, ayant contracté un chancre, en juillet 1929, antérieurement à son service militaire, a été soigné par le bismuth et le mercure. Il n'avait pas de trace d'accidents secondaires à l'entrée à l'hôpital militaire de Talence, le 31 octobre 1929. Le traitement spécifique est institué : injections veineuses de cyanure de Hg, puis de novarsénobenzol. Le 28 novembre, cet homme reçoit 0 gr. 60 de novar intraveineux (après une série, à raison d'une injection par semaine de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45). Le 30 novembre, à 8 h. 30 du matin, sans prodromes, cet homme est étendu sur son lit; il se débat brusquement et perd connaissance; écume à la bouche; pas de morsure de la langue; mydriase bilatérale; pas de signe de Kernig; pas de trépidation épileptoïde; réflexes rotuliens peu prononcés; motricité normale; cet homme cherche constamment à saisir un objet. Evacué à 11 heures sur l'hôpital Saint-Nicolas, il a reçu une injection de un milligramme d'adrénaline.

Le 30 novembre 1929, à 13 heures, le malade est couché en chien de fusil; il s'agite; carphologie marquée; trismus intermittent; écume à la bouche; il évacue une selle pâteuse; aucune éruption; aucun œdème; facies terreux. La gorge est normale; langue très saburrale; pas de traces de morsure sur le corps.

Système nerveux — Face : Légère contracture des mâchoires, se laissant vaincre.

Pas de paralysie faciale.

Yeux : Pas de ptosis, pas de blépharospasme; pas de strabisme.

Mydriase bilatérale sans inégalité papillaire.

Membres et tronc : Contracture musculaire intermittente. On peut étendre les membres après un léger effort. Cette manœuvre arrache

une plainte au malade. L'abdomen présente aussi cette contracture intermittente.

Réflexes : Rotuliens, abdominaux, vifs. Pas de Babinski. Pas de raideur de la nuque. Léger Kernig. Pas de troubles trophiques. Pas de sudation.

Psychisme : Le malade ne se rend compte de rien; impossible d'en obtenir une réaction quelconque.

Appareils cardio-vasculaire et pulmonaire : Pouls à 100, bien frappé; poumons et cœur, rien à signaler.

Respiration très régulière.

Appareil urinaire : Pas d'incontinence, pas de globe vésical.

Ponction lombaire : Liquide eau de roche, ne sortant pas en jet, mais goutte à goutte.

Chimie :

Albumine, 1 gr. 40;

Sucre, 0 gr. 86;

Chlorures, 7 gr. 35.

Cytologie : 8 éléments blancs et 6,5 hématies par millimètre cube; 88 % de lymphocytes.

Recherche de l'arsenic négative.

B.-W., négatif.

Dans la soirée du 30 novembre, l'agitation disparaît, le malade s'assoupit et dort d'un sommeil calme. Il n'urine pas. Température, 38°9.

Dans la nuit du 30 novembre au 1^{er} décembre, l'agitation reparait avec ses caractères antérieurs.

Le 1^{er} décembre au matin, le malade dort de nouveau; psychisme inchangé. Les contractures musculaires semblent moins fortes que la veille, mais le malade se défend.

Contractions des paupières.

A 10 h. 30, cet état semble changer très rapidement. Les contractures musculaires s'atténuent encore; le malade semble reposer calmement. Face colorée. Respiration très régulière. Très légère tachycardie. On peut asseoir le malade, qui ouvre les yeux. Aucun signe objectif de troubles de leur musculature.

Réflexes abdominal et rotulien abolis.

A 18 heures, il sort de sa torpeur, a l'air étonné, demande où il est; ne se souvient de rien.

Nuit de 1^{er} au 2 : Il dort très paisiblement.

Le 2 décembre, au matin : Lucidité complète, sourit et parle. Récupération complète de toutes ses fonctions. Reconnaît avec joie sa famille. Se sent très bien, quoique souffrant d'une céphalée légère.

Température, 37°1; pouls, 72.

Aucun trouble oculaire, plus de contractures.

Les réflexes ont reparu.

Depuis le 1^{er} décembre, il reçoit 1 milligramme d'adrénaline et on lui fait des frictions mercurielles journalières.

A partir du 3 décembre, suppression de l'adrénaline. Le malade va tout à fait bien, il est évacué sur l'hôpital de Talence.

Le docteur Chabardès nous fait remarquer que ces accidents ne sont pas dus à un lot d'ampoules de novar, car le novar employé ce jour-là servit aussi à d'autres malades qui ne présentèrent aucun trouble. On relève d'autre part des crises nerveuses, probablement de type comitial, comme celle qu'il a présentée à la suite de l'injection d'arsénobenzol, et des accidents méningés dans les antécédents personnels du malade.

OBSERVATION X.

(Centre antisiphilitique, Service de M. le Professeur agrégé Joulia.)

Lichen plan de la muqueuse buccale consécutif à des injections intravineuses de novarsénobenzol.

F... Jean, âgé de 33 ans, employé de commerce.

C'est en août 1927 que le malade s'est présenté pour la première fois au dispensaire de prophylaxie. Il était porteur d'un accident primitif avec présence de tréponèmes à l'ultramicroscope et B.-W + + + + très positive. On commence immédiatement une série de novarsénobenzol et le malade reçoit les doses de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60 sans accident d'aucune sorte.

Le 2 septembre 1927, on lui fait une autre injection de 0. gr. 60 de N.A.B. Dès son retour chez lui, il est fébrile; il a des frissons,

un peu de céphalée, et il doit s'aliter. Le lendemain, la langue était saburrale, seul vestige de l'indisposition de la veille. Le travail de la journée put être repris sans encombre. Mais déjà, dans les jours qui suivirent, il s'aperçoit de l'apparition de quelques taches blanches sur la face interne des lèvres supérieure et inférieure. Le 9 septembre 1927, il reçoit une injection intraveineuse de 0 gr. 75 de novar et présente les mêmes petits signes d'intolérance : frissons, fièvre. A une semaine d'intervalle, il subit trois injections nouvelles aux doses de 0 gr. 75 chaque, plus ou moins bien tolérées, le tout faisant un total de 5 gr. 85 de N.A.B.

Le malade prétend qu'à chaque nouvelle injection les accidents buccaux s'accroissent nettement. Ils envahissent peu à peu la langue, la muqueuse jugale dans sa totalité, les lèvres, le palais. De plus, le malade accuse un prurit très prononcé au niveau des flancs, de la ceinture, du dos et des plis de flexion de l'avant-bras et du bras; prurit progressif avec éruption de macules squameuses rouges ou rosées sans aucun élément papuleux.

On cesse tout traitement arsénobenzolé et on ne prescrit au malade que des bains de bouche alcalins (borate de soude, chlorate de potasse). Pendant cette période d'absence de traitement arsénobenzolique, qui dure un mois environ, les lésions vont en s'améliorant et disparaissent presque complètement, si bien que le 18 novembre 1927, lors de son retour au dispensaire, on recommence une nouvelle série de novarsénobenzol. La réaction de B.-W. est négative. La première injection intraveineuse de 0 gr. 15 est très bien supportée, sans aucun malaise. Les lésions de la bouche ne réapparaissent pas.

Le 23 novembre 1927, il reçoit une dose de 0 gr. 30 qui est également bien supportée, mais il s'aperçoit que les lésions buccales réapparaissent et recommencent à s'étendre. Il lui semble que l'injection arsénobenzolique en est la cause et attire l'attention du consultant. Le diagnostic de lichen plan est porté. Cependant, on fait une nouvelle injection et, le 2 décembre 1927, le malade reçoit 0 gr. 45 de novarsénobenzol. Cette dose est mal supportée et notre patient dit avoir été malade et avoir ressenti, en rentrant à son domicile, des bouffées de chaleur, des frissons; il avait de la fièvre, était tout tremblant et dut être raccompagné en voiture à son domicile.

Il se met au lit, abattu, fatigué et, le lendemain, la sensation de malaise n'avait pas disparu.

Le 6 décembre 1927 : Ce malade se présente avec des lésions beaucoup plus étendues sur la face dorsale de la langue, la face interne des joues. Les lèvres supérieure et inférieure sont légèrement œdématisées. Les lésions du corps n'ont pas suivi cette progression. Les démangeaisons ont cessé, mais il persiste des macules rouges.

Face dorsale de la langue : Bandes blanchâtres ou blanc bleuâtre, nettement limitées, à peine saillantes, lisses, non infiltrées. Elles sont parallèles, régulièrement disposées, confluentes à la base de la langue.

Face interne des joues : Bande blanc porcelainé de même nature, nettement limitée, tranchant sur la couleur rouge vif de la muqueuse saine.

Lèvres : Elles sont tapissées de petits îlots blancs, séparés par des fissures saignotantes, douloureuses.

Le tronc est le siège d'une éruption maculeuse à prédominance sur la ceinture, mais existant, quoique à degré moindre, sur le dos et le thorax.

Ce sont des macules rouge rosé, assez nettement limitées, formant une véritable mosaïque avec les places de peau saine de même étendue. Ces taches disparaissent à la pression, elles sont un peu rugueuses au toucher, elles sont régulières, furfuracées. Le grattage y détermine la chute de petits squames. Ces taches sont plus nombreuses et plus rapprochées sur les flancs.

Les membres ne sont le siège d'aucune lésion.

Le malade prétend qu'il avait présenté sur le gland des lésions analogues à celles des lèvres avant le traitement arsénobenzolique.

OBSERVATION XI.

(PETGES et JOULIA, service de M. le Professeur JOULIA.)

Lichen plan d'origine biotrope.

L... (Bertrand), âgé de 25 ans, infirmier.

Ce malade, adressé par la clinique oto-rhino-laryngologique pour

B.-W. + + + +, accident primitif à l'amygdale droite, qui est augmentée de volume, indurée, érodée, avec un enduit diphtéroïde et de l'adénopathie sous-maxillaire, ne présente rien dans la zone génitale; pas de ganglions inguinaux.

L'examen à l'ultra-microscope de l'exsudat amygdalien révèle la présence de nombreux tréponèmes.

On institue le traitement au novarsénobenzol.

Le 18 octobre 1927, 0 gr. 15; albumine, traces.

Le 21 octobre 1927, 0 gr. 30; albumine, 0.

Le 22 octobre, le lendemain de la deuxième injection, le malade a présenté, sans aucun phénomène prémonitoire, une forte éruption localisée sur la face et sur les mains avec adénopathie cervicale.

On porte le diagnostic de *lichen plan*. Il est hospitalisé au Tondu, dans le service de M. le Professeur Petges, où il reçoit 14 injections de cyanure de mercure à 0 gr. 01 et 0 gr. 02, qui font disparaître toute lésion cutanée.

OBSERVATION XII.

(Centre antisiphilitique de Bordeaux, Service
de M. le Professeur JOULIA.)

Zona consécutif à l'injection de novarsénobenzol.

S... (Augustin), 23 ans, instituteur. Syphilis secondaire floride. Cicatrice de chancre encore induré. Polyadénopathie inguinale caractéristique. Roséole maculeuse du tronc et des membres. Gorge rouge, tapissée de plaques muqueuses.

Ganglions cervicaux et épitrochléens très nets.

B.-W. : + + + +.

Du 11 mars au 18 mars 1927 : six injections de Cy Hg.

18 mars : N.A.B., 0 gr. 15;

21 mars : N.A.B., 0 gr. 30.

A la suite de ce traitement, ictère léger.

Analyses d'urines : Albumine, 0; sucre, 0.

Ce malade est ensuite traité au Quinby.

Le 26 avril 1927 : N.A.B., 0 gr. 15;

Le 29 avril 1927 : N. A. B., 0 gr. 30.

A la suite de ce traitement novarsénobenzolique à la dose de 0 gr. 60, le malade présente des petits placards sur le côté gauche de l'abdomen. Après examen, on porte le diagnostic de *zona*.

On continue le traitement à 0 gr. 75 (pendant six fois) et toute lésion de *zona* disparaît.

OBSERVATION XIII.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 68.)

Erythème polymorphe et douleurs articulaires survenus au cours du traitement par le 914.

G..., âgée de 32 ans, entre à l'Hôpital Saint-Louis, salle Biet, le 24 octobre 1919, pour des syphilides papulo-squameuses et papulo-érosives des régions anale et génitale. Elle a en outre une céphalée intense.

Cette malade a, de plus, des pertes d'un blanc jaunâtre assez abondantes. A l'examen au spéculum, on constate que le col utérin est très hypertrophié, que les bords de l'orifice sont papulo-érosifs et laissent couler un pus jaunâtre et verdâtre.

La malade a eu 5 enfants bien portants. Elle a fait 3 fausses couches, l'une de six semaines, deux de deux mois.

Le foie paraît un peu gros; la rate est normale.

La malade est mise au traitement par le 914. Elle reçoit à la date du 27 octobre une injection intraveineuse de 30 centigrammes de 914. Cette injection ne provoque qu'un peu de céphalée, mais ni vomissements, ni diarrhée. Elle amène une réaction fébrile à 37°5 dans les quatre heures qui suivent l'injection.

Il y a une légère récurrence de la même température deux jours après l'injection, en même temps que se déclare une céphalée assez vive.

Le 1^{er} novembre, nouvelle injection de 30 centigrammes de 914. Cette fois, la réaction thermique est plus importante et va jusqu'à 40° environ à 8 heures du soir en s'accompagnant d'agitation, de malaise général, de céphalée.

Le lendemain, 2 novembre, on trouve une *angine pultacée* des

plus typiques; la température est encore à 37°9; la céphalée a augmenté.

Le 3 novembre, soit sept jours après l'injection, il apparaît un *érythème polymorphe* à éléments circonés légèrement oedémateux, siégeant à la face postérieure des coudes, face antérieure des genoux et des fesses. Il y a du prurit aux cuisses et aux bras.

Le 7 novembre, les amygdales sont détergées et l'érythème a disparu.

Une nouvelle injection de 30 centigrammes est faite le 8 novembre et, une heure après l'injection, survient un mal de gorge, qui dure une heure, en même temps que se *réveillent des douleurs* dans les cuisses. Céphalée, rougeur de la face, *douleurs articulaires dans les épaules et dans les articulations des doigts*.

Le surlendemain, 10 novembre, il existe encore des douleurs vives aux épaules, coudes et doigts, qui empêchent la malade de retirer sa chemise. Les doigts sont encore un peu gonflés, la langue saburrale. Il y avait donc cette fois réapparition de l'érythème qui avait été signalé le 3 novembre précédent.

Le 13 novembre, la rate est un peu augmentée de volume; mais, surtout, on constate ce jour une bartholinite légère de la grande lèvre gauche du volume d'une petite noix. Il y a donc réveil ou aggravation d'une blennorragie antérieure qui est capable d'expliquer les douleurs articulaires signalées plus haut.

Le 14 novembre, nouvelle injection à 30 centigrammes de 914. Même réaction thermique à 40 degrés, vomissements, mal de gorge.

On observe le lendemain des douleurs articulaires considérablement augmentées qui clouent la malade au lit sans mouvement, dans l'impossibilité de bouger et, à plus forte raison, de se lever.

La température revient à la normale, puis, le 22 novembre, une nouvelle injection de 30 centigrammes de 914 est faite dans les veines de la patiente. Cette injection se passe mieux que les précédentes, mais, le lendemain 23 novembre, il y a des douleurs très vives aux épaules et aux genoux, aussi la malade est-elle mise au salicylate de soude (3 gr. par jour), ce qui calme les douleurs le 25.

Le 28 novembre, nouvelle injection intraveineuse de 30 centigrammes de 914. Dans la nuit du 28 au 29, douleurs extrêmement vives dans les genoux, les doigts et les épaules, et qui empêchent la malade de dormir. Également douleurs à l'abduction du bras gauche. Légère tuméfaction des deux articulations des premières et deuxième phalanges. Mais les douleurs sont cependant moins vives cette fois que les fois précédentes.

Le 2 décembre, nouvelle injection intraveineuse de 45 centigrammes de 914. Cette fois la réaction thermique est à peu près nulle, s'élevant à 37°5 seulement.

Les douleurs, le lendemain 3, sont fugaces et peu accentuées, érythème et rhumatisme semblent s'éteindre.

Le 8 décembre, nouvelle injection, mais cette fois à 60 centigrammes. Légère réaction fébrile à 38°8 avec nausées le jour de l'injection; et ultérieurement les phénomènes se calment.

OBSERVATION XIV.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 26.)

*Erythème rubéoliforme apparu le neuvième jour
au cours du traitement par le 914.*

Un soldat de 25 ans nous est envoyé à l'Hôpital 24, à Epernay, pendant la guerre, le 25 décembre 1916. Il a un chancre syphilitique avec phimosis.

Le 26 décembre, il reçoit 30 centigrammes de 606 en intraveineuse. Cette injection est suivie d'une violente réaction fébrile, qui s'élève à 40°3, avec frissons, céphalée, sans autre symptôme. La température retombe à la normale le lendemain.

Le 2 janvier, nouvelle injection intraveineuse de 30 centicubes de 606. La réaction fébrile est aussi violente que la première fois. La température s'élève encore à 40°3, sans céphalée ni diarrhée, mais avec 4 vomissements.

Le 3, le visage est congestionné, le malade est mal à l'aise; pouls à 112 plein et régulier.

Le 5 au matin, apparition d'un érythème, qui se manifeste par une rougeur diffuse du visage, comme chez les scarlatineux. Sur

le tronc, l'éruption est formée par de petites taches érythémato-papuleuses, de la dimension d'une tête d'épingle à une lentille, quelquefois entourées d'une petite zone blanchâtre ischémique, et assez analogues à celles de la rougeole.

Mais je suis frappé du volume des ganglions mastoïdiens, qui sont devenus visibles par leur saillie, ainsi que de celui, appréciable au toucher, des ganglions cervicaux, occipitaux et épitrochléens, alors que le sujet est au début de sa syphilis, qu'il n'y a pas encore de roséole et qu'à cette époque l'engorgement ganglionnaire n'existe pas encore. Je me demande néanmoins s'il ne peut y avoir là une réaction d'Herxheimer précoce par envahissement des ganglions, quoique cela ne soit guère possible à la période primaire.

Le 6, les ganglions persistent.

Le 7, la température descend à 38°2 et la rougeur s'éteint.

Le 8, l'éruption a presque entièrement disparu. Les ganglions ont fondu. On les retrouve à peine au doigt, alors qu'ils étaient *visibles*. Cette évolution des ganglions, parallèle à celle de l'éruption, nous montre dès ce moment qu'il y a similitude de cause entre l'éruption et l'engorgement ganglionnaire. Nous pensons dès lors à une véritable rubéole développée au cours du traitement par l'arsénobenzol et dont l'éruption est apparue le neuvième jour après la première injection de 914.

L'évolution ultérieure nous a montré le bien-fondé de cette opinion, car le traitement par le 606 put être repris sans encombre, jusqu'aux doses réactionnelles de 90 centigrammes, sans phénomènes réactionnels ni éruptifs.

Le première injection de novarsénobenzol après l'éruption fut seule accompagnée d'une réaction fébrile à 39 degrés, avec quelques phénomènes généraux.

OBSERVATION XV.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 28.)

Eruption rubéoliforme d'origine biotropique.

Il s'agit d'un nommé L..., 24 ans, soldat au 1^{er} zouaves, entré à l'Hôpital 24, à Epernay, le 15 février 1917, avec des ulcérations

syphilitiques de la bouche, et dont la syphilis remontait à octobre 1916. (Soulignons que le malade précédent était encore présent à l'hôpital, dans la même salle que ce deuxième patient.)

L... est mis aux injections de 606. Il reçoit 30 centigrammes, qui amènent une réaction de 38°3 sans autre phénomène subjectif, le 18 février.

Le 22 février, 30 centigrammes d'arsénobenzol, avec une légère réaction fébrile.

Le 24 février, violents frissons, douleurs aux régions sous-maxillaires. Température, 38°6.

Le 26 février au matin, *éruption scarlatiniforme* avec participation des muqueuses. Aux régions sous-angulo-maxillaires existent de gros ganglions. Les mastoïdiens sont visibles, du volume d'une petite noisette; le ganglion est tellement œdémateux qu'il est presque fluctuant. Les ganglions épitrochléens sont devenus très visibles. La température vespérale est de 40°5.

Le 28, l'érythème est absolument diffus, avec injection des conjonctives et un peu de larmolement. Bref, le malade présente le même tableau que le précédent et fait une *rubéole caractéristique*.

Le 24 mars, bien qu'il persiste un léger mouvement fébrile, nouvelle injection intraveineuse de 45 centigrammes de novarsénobenzol, qui provoque des douleurs articulaires, surtout aux poignets et aux reins, et, le lendemain, réaction fébrile à 38°5.

Le 1^{er} avril, injection intraveineuse de 60 centigrammes de 914, réaction fébrile à 39 degrés, sans symptômes subjectifs très marqués.

Le 6 avril, injection de 60 centigrammes de 914. Nausées, mal de tête frontal léger, température maxima, 38 degrés. Le lendemain, tout est rentré dans l'ordre.

A partir de ce moment, le traitement peut être institué, sans encombre et sans réaction fébrile, aux doses de 60, 75, etc.

L'évolution est celle d'une véritable rubéole : le début brusque, la durée de la maladie (sept à huit jours), la durée de l'éruption, de quatre à cinq jours, plus marquée d'abord au visage, s'étendant ensuite sur le corps et les membres, les taches érythémateuses, morbilliformes par places, scarlatiniformes en d'autres, sont com-

parables à celles de la rubéole. L'énanthème s'y retrouve, apparu le lendemain de l'exanthème; rougeur du pharynx, de la luette, du voile, conjonctives injectées, avec paupières collées le matin, le tout accompagné d'état saburral de la langue. Le symptôme principal fut surtout la tuméfaction ganglionnaire marquée aux régions sous-angulo-maxillaires, où elle provoqua une douleur au toucher ou à la déglutition; aux régions mastoïdiennes, où elle saute pour ainsi dire à la vue. Ce sont ces symptômes qui ont les premiers attiré mon attention, ganglions du volume d'un petit pois, tellement gonflés et oedémateux qu'ils donnaient la sensation de la fluctuation entre deux pulpes digitales. Les ganglions cervicaux, occipitaux et épitrochléens étaient également volumineux.

Il est à remarquer que le premier cas s'est déclaré en hiver, à l'époque de la rubéole, dans une période où d'autres cas furent signalés dans l'armée. Il est vraisemblable que le second est né par contagion du premier.

OBSERVATION XVI.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 33.)

Erythème scarlatiniforme au cours du traitement par le 914.

Le 14 décembre 1917, entré à l'Hôpital n° 24 à Epernay, dans notre service, le capitaine F..., âgé de 38 ans, pour un impétigo du visage datant d'une quinzaine de jours. Le visage entier était couvert d'une éruption intense. Mis au traitement par des pulvérisations et des applications de pâte de zinc, le malade guérit rapidement. Il nous raconta alors qu'il avait eu la syphilis en 1914, ainsi que de nombreux accès de paludisme, et nous demanda de lui commencer, dès la guérison de son impétigo, un traitement au 914 qui aurait l'avantage d'être dirigé en même temps contre son paludisme et sa syphilis.

Le 27 décembre 1917, le malade reçoit 45 centigrammes de 914 en injection intraveineuse. Réaction fébrile. Température 38°6.

Le 2 janvier, à nouveau 45 centigrammes, mais cette fois réaction très violente, frissons, céphalée frontale vive avec bouche sèche

et quelques nausées. Le soir, vomissements incessants, très pénibles, presque incoercibles, qui durent jusqu'à 5 heures. Le pouls est fort et bien plain, à 80. Température 39°5.

Le 4 janvier, la température est encore à 39°4; l'insomnie a été totale toute la nuit, la céphalée est très violente, la respiration est suspicieuse et lente; l'urine est rare et haute en couleur.

Le 5 janvier, amélioration légère avec diminution de la fièvre, qui, le soir, est à 38°6. Le soir, on constate une légère éruption, qui, le lendemain, 6 janvier, se présente sous la physionomie d'un abondant *érythème scarlatiniforme*, en même temps que sous le menton reparait une volumineuse bulle purulente d'impétigo, un peu plus grosse qu'une lentille, où l'on trouve, par l'examen direct par frottis microscopique, du streptocoque en extraordinaire abondance. Cet érythème dure quarante-huit heures et disparaît pour laisser le malade fatigué et légèrement fébrile encore pendant quelques jours.

OBSERVATION XVII.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 36.)

Erythème scarlatiniforme survenu au cours du traitement par le 914.

Un malade de 32 ans, atteint de chancre syphilitique, est mis le 6 septembre 1916 au traitement par le 914.

A la dose de 30 centigrammes, il y a une légère céphalée.

Le 11 septembre, 45 centigrammes. Le 13 également, et 39°5 de température.

Le 14, diarrhée, céphalée, vomissements, frissons, insomnie totale.

Le 15, céphalée vive, douleurs partout, vomissements alimentaires, température, 40°; pouls, 94; bronchite bilatérale et apparition d'un *érythème scarlatiniforme* accompagné, les jours suivants surtout, de douleurs articulaires très vives.

C'est seulement le 19 septembre que tout rentra dans l'ordre.

Dès le 20 septembre, le malade est remis au novarsénobenzol. Cette fois encore, il y a frissons, cauchemars, douleurs dans les genoux, démangeaison légère, céphalée, vomissements, douleurs articulaires, qui atteignent particulièrement les doigts, qui sont enflés et sont restés un peu gros pendant quelques jours.

Le 31 octobre, nouvelle intraveineuse de 30 centigrammes. Le soir, frissons, un vomissement.

Enfin, ultérieurement, le traitement par le 914 put être continué sans encombre. Le malade reçut successivement, sans la moindre réaction fébrile ou autre : le 20 novembre, 30 centigrammes; le 26, 45; le 9 décembre, 60; le 24 décembre, 90; le 1^{er} janvier, 90; le 15 janvier, 105; le 23 février, 90; le 4 mars, 90.

Cette administration massive de 914 démontre sans réplique l'absence de rôle toxique du produit arsenical.

OBSERVATION XVIII.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 43.)

Erythème scarlatiniforme au cours de traitement par le 914

La nommée L..., âgée de 30 ans, nous est envoyée, le 19 février 1918, pour des syphilides vulvaires datant de quelques jours. La réaction de Wassermann est très positive. Le début de cette syphilis a passé inaperçu. Il est vraisemblable qu'il remonte à six ans environ. Cette femme a, en effet, trois enfants très bien portants, dont le dernier est âgé de 8 ans. Neuf ans après sa deuxième couche, elle aurait eu une éruption au visage qui fut qualifiée de « lait retourné », bien qu'elle eût cessé de nourrir depuis un an; c'est peut-être à cette époque que débuta l'infection syphilitique. Quoi qu'il en soit, la malade reçut, le 9 février 1918, une injection intraveineuse de 45 centigrammes de novarsénobenzol Rillon. Cette injection s'accompagna de céphalée et nausée, puis de frissons, mais ne fut suivie d'aucun phénomène anormal les jours suivants.

Le 14 février 1918, nouvelle injection intraveineuse de novarsénobenzol, mais cette fois de 60 centigrammes. Le jour même, la malade n'éprouva aucun symptôme anormal; mais, le 16 février au soir, elle fut prise de petits frissons et elle s'aperçut de quelques boutons sur le corps.

Le 17 février, fatiguée, la malade resta au lit, avec des frissons, des douleurs dans les genoux et de l'anorexie. Elle présentait, au dire de son entourage, une vive rougeur du visage.

Le 18 février, l'éruption augmente au point que la malade croit

avoir la rougeole. Il y a un peu d'enflure des paupières. Il n'y a pas de démangeaisons.

Le 19 février, je vois cette malade; il existe encore une rougeur diffuse du visage et du tronc, d'aspect plutôt scarlatiniforme. Il existe quelques marbrures blanches au cou. Les amygdales et le voile du palais sont indemnes. Par contre, les conjonctives sont légèrement injectées.

Il n'y a plus de phénomènes généraux. Le 6 mars, une nouvelle injection intraveineuse de 60 centigrammes de novarsénobenzol est pratiquée. Il se produit une certaine réaction générale (fièvre, céphalée, frissons), mais pas le moindre érythème.

Les antécédents de cette femme sont assez peu circonstanciés. Celle-ci ignore les maladies dont elle a pu être atteinte dans l'enfance. Elle dit seulement qu'elle est sujette à l'urticaire et qu'elle en a eu une forte poussée aux bras et au visage pendant quatre jours, il y a trois ans.

Des expériences pratiquées par le sérum de la malade ont permis de voir que :

1° Le sérum de la malade ne présentait pas d'antinovarsénobenzol, douze jours après la première injection de novarsénobenzol;

2° L'éruption scarlatiniforme de la malade ne révèle pas de précipitines antiarsenicales du sérum et ne relève pas de phénomènes d'ordre anaphylactique;

3° L'administration, absolument inoffensive et sans production nouvelle d'érythème, d'une troisième injection intraveineuse de 60 centigrammes de novarsénobenzol, vingt jours après celle qui avait provoqué l'éruption, est une forme péremptoire du rôle nul de l'anaphylaxie dans la genèse de ces accidents.

OBSERVATION XIX.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 51.)

Erythème morbilliforme survenu au cours du traitement par le 914.

Une femme syphilitique fait au cours d'un traitement antisypilitique par le 914, institué dans mon service, où elle était hospitalisée, une éruption morbilliforme vraiment très voisine de la rou-

geole, comme aspect clinique. Je m'absente quelques jours du service, et mes assistants, convaincus de l'origine toxique de l'éruption n'envoyèrent pas la malade au service des contagieux, à l'Hôpital Claude Bernard.

Le résultat fut le suivant. Cette malade, qui était couchée dans une petite salle d'une dizaine de lits, où on avait l'habitude de mettre les mères, syphilitiques ou non, accompagnées d'un nourrisson, contagionna les deux nourrissons, ses voisins de lit, d'une rougeole typique, pour laquelle ils furent éloignés et hospitalisés à Claude Bernard, et deux malades adultes, syphilitiques, en traitement par le 914, firent un érythème morbilliforme du neuvième jour des plus caractéristiques.

La différence entre les deux variétés de contamination s'explique facilement : le nourrisson vierge de toute rougeole antérieure se contamine sous la forme d'une rougeole caractéristique.

L'adulte, atteint antérieurement d'une rougeole (pendant l'enfance la plupart du temps), fait une rougeole atténuée, modifiée par l'immunité antérieure, qui en atténue les manifestations.

OBSERVATION XX.

(MILIAN, *Biotropisme*, p. 49.)

Eruption généralisée morbilliforme au cours du traitement sulfarsénobenzolique.

Le 23 décembre 1926, mon ancien externe, M. Georges Garnier, interne du Professeur Teissier, à l'Hôpital Claude-Bernard, dans le service des contagieux, m'adressait une jeune femme de 26 ans, à laquelle il me demandait de bien vouloir faire continuer dans mon service le traitement antisypilitique, qui avait été commencé à Claude-Bernard, par le Docteur Besson, de l'avenue d'Orléans, « pour une rougeole », le 4 décembre 1926.

Elle présentait en effet, m'écrit M. Georges Garnier, une *éruption généralisée morbilliforme*, où il y avait cependant quelques placards scarlatiniformes sur les avant-bras. La température était à 39 degrés. La gorge était normale. A la bouche, il n'existait pas de signe de Köplick.

Il existait, en outre, des ganglions inguinaux et cervicaux-posté-

rieurs. Les cheveux tombaient par paquets. La malade se plaignait de céphalées violentes, surtout nocturnes depuis un mois.

Son médecin, reconnaissant chez elle la syphilis, institua un traitement par piqûres de sulfarsénobenzol, aux doses progressives de : 18 centigrammes le 25 novembre, 24 centigrammes le 26 novembre, 24 centigrammes le 27 novembre, 30 centigrammes le 29 novembre, 30 centigrammes le 30 novembre. Ces injections furent parfaitement supportées, sauf quelques nausées et vomissements à la troisième.

Or, le 3 décembre, soit exactement huit jours après la première injection de sulfarsénol, apparaissait l'éruption pour laquelle la malade avait été envoyée à l'hôpital par son médecin.

A l'Hôpital Claude-Bernard, une séro-réaction de Wassermann donne un résultat fortement positif. L'examen du sang montre une éosinophilie à 9 p. 100.

Le 7 décembre, l'éruption avait disparu.

Une intradermo-réaction au novarsénobenzol pratiquée ce jour est négative.

Le 9 décembre, une injection intraveineuse de novarsénobenzol à 30 centigrammes est pratiquée. Une demi-heure après, rougeur fugace sur tout le corps, avec quelques éléments urticariens. A 3 heures de l'après-midi, la température est à 38°4. Le soir, céphalée, nausées et vomissements et 39°6 de température.

Le 10 décembre, tout est rentré dans l'ordre.

Le 14 décembre, M. Garnier fait une nouvelle injection intraveineuse de novarsénobenzol. La température est à 38°4 le soir, mais il n'y a aucune réaction, ni éruption.

Le 19 décembre, une injection de 45 centigrammes de novarsénobenzol est de nouveau pratiquée, elle est admirablement supportée sans la moindre réaction générale ni locale.

C'est ainsi que M. Georges Garnier m'envoie la malade pour continuer son traitement.

La malade reçue dans un service averti de cette variété de phénomènes, les rapports biotropiques de l'éruption avec le médicament arsenical y sont reconnus, et le traitement antisypilitique est continué par l'arsénobenzol intraveineux, en provoquant à deux reprises des réactions fébriles avec érythème fugace, pour être ensuite remarquablement supporté.

CHAPITRE IV

ICTERES PARATHERAPEUTIQUES

Sont-ils d'origine biotropique ?

I. ORIGINE ARSENICALE. — L'origine arsenicale de certains ictères parathérapeutiques n'est pas douteuse, des faits expérimentaux, anatomiques, histologiques et cliniques bien étudiés le prouvent; mais l'origine de ces ictères semble rare, et cela pour deux raisons :

1° La coexistence d'autres accidents d'intoxication arsenicale est rare.

2° C'est surtout l'épreuve thérapeutique qui permet de penser que l'origine arsenicale des ictères parathérapeutiques n'est pas fréquente.

Milian a montré que la continuation du traitement spécifique, en particulier la continuation du novar, en cas d'ictère post-arsénobenzolique, est le plus souvent possible et sans dommage. D'après Milian, sur 75 cas où le novar fut continué, 60 malades montrèrent une tolérance parfaite. 11 avaient abandonné le traitement par négligence; chez 4 malades seulement, la cure dut être interrompue, 2 pour crise nitritoïde, l'un à 45 centigrammes, l'autre à 75 centigrammes, un autre pour hémorragie intestinale et le quatrième pour érysipèle et septicémie consécutive.

La continuation du traitement arsenical offre donc un réel intérêt thérapeutique.

II. CERTAINS ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES PARAISSENT LIÉS A UNE HÉPATIE SYPHILITIQUE SURVENUE MALGRÉ LE TRAITEMENT. — Une atteinte légère du foie est très fréquente au cours des syphilis récentes, comme en témoigne la recherche des rétentions biliaires latentes (Babalian). L'ictère parathérapeutique ne serait qu'une exagération de ces troubles qui peuvent survenir en dehors de la thérapeutique. Le fait que l'ictère parathérapeutique appartient surtout aux syphilis récentes en période de sérologie positive donnerait à penser que cette origine est fréquente; il n'en est rien et cela pour les raisons suivantes :

Rareté de l'ictère chez les malades non traités.

L'ictère est fréquent, au contraire, chez les syphilitiques récents traités.

Fréquence de l'ictère depuis l'introduction en thérapeutique des arsénobenzènes.

La fréquence de l'ictère est en proportion directe avec l'activité de l'agent thérapeutique employé.

Dans la majorité des cas, l'ictère est survenu lorsque le malade était sous l'influence du traitement; 57 fois sur 102, l'ictère est survenu au cours d'une série d'injections.

Si nous attribuions ces ictères à la syphilis pure, nous serions obligés d'admettre une proportion très élevée de malades arséno-résistants; cela est en contradiction avec les résultats efficaces des cures arsénobenzoliques sur les autres accidents spécifiques et notamment sur les accidents cutanéo-muqueux.

La nature syphilitique des ictères parathérapeutiques est donc plutôt rare.

III. ORIGINE BIOTROPIQUE DES ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES. — Cette origine est indéniable pour d'assez nombreux ictères. Citons, à titre d'exemple, le cas d'ictère parathérapeutique relevé par Queyrat qui survint au neuvième jour après une injection de 606 et qui fut accompagné de température élevée, de douleurs articulaires et d'une éruption morbilliforme et

scarlatiniforme. Nous pouvons rattacher aux ictères biotropiques les ictères parathérapeutiques à début fébrile avec signes d'embarras gastrique.

IV. LES ICTÈRES PARATHÉRAPEUTIQUES D'ORIGINE BIOTROPIQUE.
— C'est par le biotropisme direct, par l'activation médicamenteuse de la syphilis, qu'il faut expliquer la plupart des ictères qui apparaissent au cours des traitements antisypilitiques et qui ne sont, dans 90 p. 100 des cas, qu'un éveil de syphilis hépatique latente.

La plupart des médecins considèrent encore ces ictères comme des ictères toxiques.

Le docteur Ravaut nous montre, en effet, un malade syphilitique secondaire chez lequel un ictère franc était apparu en plein traitement par le 914, et cela à la dose de 75 centigrammes. Devant cet événement impressionnant, le docteur Ravaut administra à son malade deux doses de 914, la première à 15 centigrammes et la seconde à 30 centigrammes. L'ictère, au lieu de s'éclaircir, ne fit que foncer de plus en plus. Il s'agissait d'un ictère par rétention, très foncé, avec décoloration des matières fécales. Il n'y avait aucun symptôme d'intoxication arsenicale. Le malade avait une réaction de Wassermann positive. Il présentait quelques signes de syphilis en activité. C'est à la dose de 75 centigrammes que cet ictère apparut; il présentait la physionomie usuelle des ictères syphilitiques, c'est-à-dire sans phénomènes généraux, sans fièvre. Il ne put être guéri par les petites doses de 15 et 30 centigrammes. Pour le faire disparaître, il fallut employer des doses supérieures à 75 centigrammes, c'est-à-dire de 90 centigrammes, jusqu'à 105 centigrammes. A ces doses, l'ictère s'éclaircit rapidement, la diurèse s'établit, la guérison fut immédiate, ce qui prouve qu'il était bien d'origine syphilitique.

Tous les accidents de la syphilis en sont là, et les trois quarts des accidents survenant au cours des traitements anti-syphilitiques, et qualifiés par les médecins et les malades d'accidents d'intolérance, ne sont en réalité que des réveils

de la maladie, ou mieux l'activation des foyers de tréponèmes pullulant en divers endroits : cerveau, cœur, moëlle épinière, etc...

Les accidents d'intoxication aux doses thérapeutiques du 914 sont rares. Il ne faut pas hésiter à augmenter les doses quand on verra des actions biotropiques se manifester après l'administration du 914.

Les traitements arsénobenzoliques insuffisants, d'après Milian, Ravaut, Vernes, la plupart de bien des syphiligraphes, provoquent l'apparition de manifestations syphilitiques ; à petites doses, ils activent la syphilis au lieu de la guérir.

En présence d'accidents syphilitiques causés par les arsénobenzènes, il faut augmenter les doses sans hésitation et sans crainte.

Il est cent fois préférable de ne pas soigner un malade, surtout un malade ancien qui n'a pas de troubles, pas d'accidents syphilitiques en activité, dont la réaction de Wassermann est négative et qui vit sans souffrir de quoi que ce soit, que de lui administrer un traitement à dose trop faible et non continue ou d'abandonner ce traitement alors qu'il est à peine commencé. Combien de malheureux se présentent à vous avec des accidents parfois très graves, résultant d'une thérapeutique trop faible ou interrompue.

CHAPITRE V

PATHOGENIE

Nous nous sommes efforcé de montrer dans les précédents chapitres que les accidents que l'on observait au cours des traitements novarsénobenzoliques intenses étaient, pour la plus grande part, dus à l'apparition ou à la reviviscence de différentes infections sous l'influence d'un traitement qui jouait envers eux un rôle d'excitation. Il nous reste à connaître quelle peut être la pathogénie de ces accidents.

Deux hypothèses se présentent à l'esprit pour expliquer le réveil, l'activité des races microbiennes latentes dans notre organisme.

En premier lieu, leur action peut être facilitée par un affaiblissement, une altération de l'organisme.

En second lieu, par l'exaltation de la virulence de microbes jusqu'alors en état de vie ralentie, de somnolence.

Considérons tour à tour chacune de ces hypothèses.

*
**

La classique expérience de Pasteur, que rappelle Milian, inoculant du charbon à une poule et la maintenant plongée à mi-corps dans un bassin rempli d'eau froide pour la rendre réceptrice au germe qui lui était inoculé, est représentative d'une altération de l'organisme permettant un développement microbien.

Cette altération organique peut d'ailleurs se faire suivant

deux processus : *par altération de certaines cellules*, du système nerveux en particulier, du fait d'un certain nombre de troubles dans le fonctionnement cellulaire, ou par *fléchissement de l'immunité*.

La plus grande cause d'altération cellulaire qu'il nous faille considérer est celle même qu'employait Pasteur, le *froid*. Nous savons son influence dans la pathogénie de beaucoup de maladies infectieuses (néphrites, pneumonies) en agissant soit avec élection sur certaines cellules de l'organisme, cellules rénales dans les néphrites *a frigore*, cellules de l'épithélium pulmonaire dans les pneumonies, soit par une action de vasoconstriction s'exerçant à l'intérieur même de ces organes, action gênant les phénomènes de défense de l'organisme contre les agents infectieux, la phagocytose en particulier.

Mais ce n'est pas au froid que nous devons rapporter des phénomènes de biotropisme chimique. L'arsenic introduit dans l'organisme, loin de tuer tout d'abord les cellules, possède vis-à-vis d'elles un pouvoir de régénérescence intensif; n'est-il pas employé comme reconstituant dans tous les états de déficience organique ?

Le novarsénobenzol n'amène-t-il pas chez les individus auxquels il est injecté une augmentation de vitalité ? A forte dose, nous savons qu'il n'en est pas ainsi, mais les phénomènes de biotropisme apparaissent très tôt, le neuvième jour en général, alors que de faibles doses de novarsénobenzène ont été seules introduites dans l'organisme. Ce n'est donc pas cette substance qu'il faut incriminer, et partant nous devons écarter, dans la pathogénie des accidents infectieux, la pensée que ces accidents sont dus aux doses modérées de médicaments. De plus, avec l'augmentation de la dose de l'agent thérapeutique et la persistance du traitement, un bon nombre des phénomènes apparus au cours du traitement disparaissent.

Nous faut-il donc admettre une baisse de l'immunité sous l'influence d'un biotropisme chimique novarsénobenzolique ? Entrent alors en discussion ces phénomènes encore insuffisamment étudiés de l'immunité qui constituent les états d'anergie

et d'allergie. L'importante question des *infections inapparentes* introduite récemment par Nicolle dans la discussion des questions d'immunité, infections pouvant donner au sérum du sujet des propriétés préventives, mais pouvant aussi être contagieuses, pourrait expliquer certaines variations de l'immunité. Ces infections inapparentes n'ont d'ailleurs aucun point commun avec les infections latentes. Les infections inapparentes sont des maladies aiguës, des septicémies avec incubation, évolution et guérison, pouvant laisser derrière elles une immunité plus ou moins durable. Ce sont des formes réduites à gravité faible des infections ordinaires, mais en différant par l'absence totale de symptômes cliniques. Cette notion de maladie inapparente rend d'autre part plus imprécises les limites de l'immunité acquise et de l'immunité naturelle. Nous nous trouverons cependant quelquefois en présence de cas très complexes, où il nous sera difficile de faire la part de ce qui est toxique, infectieux, idiosyncrasique, anaphylactique ou biotrope. Le problème est beaucoup trop compliqué, et si loin encore d'être résolu, que ce n'est pas non plus en cette voie que nous espérons trouver actuellement une solution satisfaisante aux études présentes.

*
**

Seule, d'après Milian, reste devant nous l'hypothèse de *l'exaltation de la virulence des micro-organismes existant probablement à l'état latent*. Nous savons tous quelle importante et variée flore microbienne vit en parasitisme ou en saprophytisme sur et dans chaque individu, d'une vie qui ne gêne en rien la vie de l'organisme de l'hôte. Une curieuse expérience a été faite sur de jeunes poussins. Des œufs de poule ont été couvés et gardés dans une couveuse aseptique; l'éclosion venue, les œufs s'ouvrent dans un milieu stérile, privé de microbes, et les jeunes poussins commencent leur vie à l'abri de tout germe; leur nourriture est stérile et si l'on

sacrifie l'un d'eux, on ne trouve, ni à la surface de son corps, ni dans ses organes, ni dans son tube digestif, ni dans les excréments renfermés dans son cloaque, de germes infectieux. Si l'on donne alors la liberté à ces jeunes gallinacés, en quelques heures ils deviennent les « patrons » d'une quantité et d'une variété immense de microbes, qui s'installent soit en surface, soit dans les profondeurs de l'organisme, sans pourtant que celui-ci montre, par un état pathologique, la transformation qui s'est opérée.

Il en est de même pour l'organisme humain, aseptique au jour de la naissance, mais qui, par la suite, voit son asepsie disparaître. Le tractus gastro-intestinal est envahi par une flore bactérienne, non pathogène en général — l'épithélium de revêtement sert de secteur à quantité de germes différents. Vecchi a particulièrement étudié cette question. De ses travaux et de ceux de Lereboullet découlent les conclusions suivantes :

Une contamination infectieuse de l'organisme peut s'effectuer :

1° Par un *accident pathologique* laissant derrière lui des reliquats microbiens;

2° Par une *infection cryptogénétique*. Cette infection cryptogénétique, qui ne se manifeste par aucun trouble morbide apparent, mais qu'il est possible de mettre en évidence, est rapportable au groupe des infections inapparentes de Nicolle dont nous avons parlé plus haut, et sur lesquelles nous ne voulons pas revenir.

Les phénomènes biotropiques d'infection de l'organisme doivent donc s'expliquer par des faits de *microbisme latent*, s'exaltant sous certaines influences. Ces faits sont si communs dans la pathologie médicale qu'il n'est pas nécessaire de les rechercher très loin.

Les poussées de *furunculose*, par exemple, en constituent un des plus typiques exemples; les malades jouissent, après une éruption de furoncles, d'une période calme plus ou moins prolongée et cessant subitement sous l'effet de causes non déterminables.

L'herpès récidivant, également de nature infectieuse, fait souvent le désespoir des malades et aussi des médecins; le *virus herpétique* jouit parfois, sur l'organisme qu'il parasite, d'une sorte de vie indépendante sur laquelle n'influent guère les médications; il apparaît sur certaines régions de prédilection, muqueuses génitales par exemple, disparaît sans laisser la moindre trace, pas de cicatrice, pas d'érosion, puis reparait subitement, maintes fois sans aucune cause apparente.

Les pneumococcies sous la forme de pneumonie lobaire, la méningite cérébro-spinale, l'encéphalite léthargique prédisposent au plus haut point à l'herpès fébrile dû à un virus filtrant : c'est là un phénomène de biotropisme dont M. Sabrazès a noté la fréquence dans les trois entités morbides que nous venons de mentionner.

Le rhumatisme articulaire aigu évolue d'une façon semblable, et la syphilis elle-même nous offre maints exemples d'un parasite qui progresse par étapes déterminées, lésions primaires, puis secondaires, puis tertiaires, apparaissant après une période de repos où il semble que le tréponème pâle se prépare pour un nouvel assaut. Sur un terrain syphilitique se renouvellent fréquemment les mêmes affections dues au tréponème, poussées d'iritis, ulcérations linguales récidivant au même endroit, ulcères de jambes, etc.

Le paludisme présentant des alternances comparables à celles de la syphilis est mieux connu, la facile mise en évidence de l'hématozoaire ayant permis à Laveran de découvrir son cycle évolutif et d'expliquer par lui ses périodes de virulence.

Citons aussi le *microbisme latent des plaies de guerre*, étudié par Policard et Desplat, qui ont montré, sur des coupes microscopiques de plaies en état de réparation, la présence, l'inclusion, parmi des tissus en apparence absolument sains, de débris vestimentaires nullement aseptiques, et qui, malgré leurs faibles dimensions, 9-10 μ , peuvent constituer un repaire de micro-organismes pouvant servir de point de départ à une nouvelle infection.

Ne cherchons pas d'autres exemples. Il nous suffit maintenant de dire que ce microbisme latent étant universellement admis, la moindre exaltation de la vitalité de ces microbes ou virus filtrants suffira à déterminer une offensive de leur part contre l'organisme. *Les norarsénobenzènes jouissent précisément de cette propriété d'activer la vitalité des éléments cellulaires et des éléments microbiens*, et c'est à la suite du coup de fouet qu'ils apportent au cours des traitements arsénobenzoliques que nous pouvons voir apparaître ces infections diverses, réveils d'appendicite, érythèmes du neuvième jour en particulier, qui ne sont nullement des phénomènes toxiques, mais des faits de biotropisme bien définis maintenant.

CONCLUSIONS

I. — L'apparition et la reviviscence de diverses infections, au cours de traitements arsénobenzoliques, constituent un aspect des phénomènes de biotropisme étudié surtout par Milian.

II. — Il s'agit ici de phénomènes de biotropisme chimique dus aux arsénobenzènes : ils peuvent aller depuis la provocation ou le retour offensif de staphylococcies jusqu'à l'apparition ou à l'activation d'une appendicite.

III. — Il est nécessaire de différencier très soigneusement, dans les éruptions biotropiques du 914, les érythèmes toxiques des érythèmes biotropiques infectieux.

IV. — Nous pouvons rattacher aux ictères biotropiques les ictères parathérapeutiques à début fébrile avec signes d'embarras gastrique.

V. — Les érythèmes infectieux, comme tous les phénomènes de biotropisme, sont provoqués par l'existence d'un microbisme latent.

VI. — Parmi les manifestations postarsénobenzoliques imputables au biotropisme de Milian, nous relevons : 1° *des manifestations infectieuses évidentes*, c'est-à-dire d'origine microbienne ayant une unité clinique bien établie; et 2° *des éruptions cutanées* (les plus nombreuses) à incubation invariable, appelées pour cette raison « érythèmes du neuvième jour ».

Dans cette thèse, nous signalons les cas suivants :

Staphylococcie (Obs. I et II);

Streptococcie (Obs. III);

Paludisme (Obs. IV, V, VI);
Fièvre typhoïde (Obs. VII);
Appendicite (Obs. VIII);
Crises nerveuses d'origine biotropique (Obs. IX);
Lichen plan (Obs. X et XI);
Zona (Obs. XII).

Et les éruptions cutanées suivantes :

Erythème polymorphe (Obs. XIII);
Erythème rubéoliforme (Obs. XIV et XV);
Erythème scarlatiniforme (Obs. XVI, XVII, XVIII);
Erythème morbilliforme (Obs. XIX et XX).

Les manifestations infectieuses les plus fréquentes sont les staphylococcies, les streptococcies et le paludisme; les autres paraissent plus rares.

Parmi les éruptions cutanées, nous rencontrons le plus fréquemment des éruptions scarlatiniformes; elles représentent la moitié des érythèmes biotropiques. Viennent ensuite les érythèmes morbilliformes, puis rubéoliformes et polymorphes.

VII. — Le traitement novarsénobenzolique, qui est le prétexte, la cause occasionnelle de ces éruptions infectieuses, ne doit pas être interrompu, mais, au contraire, être continué avec prudence et régularité jusqu'à l'arrêt complet de ces phénomènes de biotropisme, pour être poussé par la suite jusqu'aux doses maxima compatibles avec le poids du malade qui, ainsi, pourra bénéficier de la puissance thérapeutique des arsénobenzènes.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

C. SIGALAS.

J. SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 15 janvier 1930.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité, Masson, Paris, 1921.
- BETTMANN. — *Deutsche Medic. Woch.*, 1911, n° 1.
- BESREDKA. — Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses, Masson, Paris, 1927.
- Théories de l'anaphylaxie. In *Traité de physiologie normale et pathologique* de Roger et Binet, t. VII, Masson, Paris, 1927.
- CHIFFEE. — Genèse des érythèmes post-salvarsaniques. *Ann. des mal. vénér.*, 1921.
- DUFOUR (J.). — Soc. méd. des hôp. de Paris, mai 1926.
- EHRLICH. — *Chimiothérapie der Spirillosen*, p. 114, Berlin, 1925.
- FILLIOL. — Etude étiologique de 103 ictères parathérapeutiques. Thèse de Paris, 1929.
- A propos des ictères parathérapeutiques au cours du traitement de la syphilis. *Monde médical*, 15 novembre 1929.
- GATE (J.), BILLA (M.), ROUSSET (J.) et MICHEL (P.). — Eruptions stovarsoliques, discussion de leur mécanisme. Soc. méd. des hôp. de Lyon, janvier 1928.
- IZAR. — Caractère de l'hypersensibilité au stovarsol. *Paris méd.*, 8 août 1925.
- JAUSION. — Les phénomènes de sensibilisation en pathogénie humaine. Rapport à la Soc. de pathol. comparée, 7 déc. 1926; *Paris chirurgical*, mars 1927.
- KISMEYER. — Lebensdauer der *Spirochoete pallida*. *Derm. Zeitsch.*, février 1928, p. 40.

